

IKO - ein Monte-Carlo basiertes
inverses Bestrahlungsplanungssystem
für die IMRT

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

der Naturwissenschaftlichen Fakultät II,
der Universität Regensburg

vorgelegt von

Matthias Hartmann

aus Bremen

2004

FÜR BIRGIT, NICOLAS UND HANNAH

Die Arbeit wurde von PD. Dr. rer. nat. Ludwig Bogner angeleitet.

Promotionskolloquium am 21. Dezember 2004

Prüfungsausschuß:

Vorsitzender: Prof. Dr. Ingo Morgenstern

1. Gutachter: PD. Dr. Ludwig Bogner

2. Gutachter: Prof. Dr. Günther Bayreuther

Weiterer Prüfer: Prof. Dr. Wilhelm Prettl

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Grundlagen	13
2.1	Dosisberechnungsmethoden	13
2.2	Strahlerkopfmodelle	17
2.3	Bewertungs- und Optimierungskriterien in der IMRT	21
2.3.1	Physikalische Zielfunktionen	23
2.3.2	Biologische Zielfunktionen	27
2.4	Optimierungsmethoden in der inversen Bestrahlungsplanung	32
2.4.1	Deterministische Algorithmen	34
2.4.2	Stochastische Algorithmen	36
3	Material und Methoden	39
3.1	Das inverse Planungssystem IKO	39
3.2	Dosisberechnung in IKO: XVMC und IK-Doseengine	43
3.2.1	IK-Doseengine	44
3.2.2	Der Monte-Carlo-Code XVMC	49
3.3	Implementierte Zielfunktionen und Constraints	63
3.3.1	Physikalische Zielfunktion	63
3.3.2	Biologische Zielfunktion	68
3.3.3	Glättungs-Constraint	73
3.4	Optimierungsmethoden in IKO	73
3.4.1	Deterministische Methoden	74
3.4.2	Stochastische Methoden	83

3.5	Segmentierung mit IMFAST	89
3.6	IKO-Planungsdatentransfer mittels DICOM-RT	92
3.6.1	DICOM-RT-Format	92
3.6.2	Patientendatenimport und deren Anpassung für die inverse Planung in IKO	93
4	Ergebnisse	97
4.1	Doseengine und Strahlerkopfmodell	97
4.1.1	Strahlerkopfmodellierung	97
4.1.2	Untersuchung kleiner IMRT-relevanter Felder und Vergleich mit dem Strahlerkopfmodell eines kommerziellen TPS	108
4.1.3	Anwendung von VEFM+XVMC zur Untersuchung der Dosisbe- rechnung eines konventionellen TPS und zur Simulation von Feh- lerquellen bei der IMRT-Bestrahlung	116
4.1.4	Untersuchung der inversen Kernel (IK)	126
4.2	Physikalische Zielfunktionen und deterministische Optimierung	128
4.2.1	IMCO++ Optimierung	128
4.2.2	Überprüfung der Näherungen bei der Berechnung des Gradienten der physikalischen Zielfunktion	131
4.2.3	Vergleich der physikalischen Optimierung mit Dosis-basierten- und DV-Constraints mittels Gradientenverfahren	132
4.2.4	Optimierung mit Hard Constraints	135
4.2.5	Optimierung eines HNO-Falles	136
4.3	EUD-basierte Zielfunktionen und Simulated Annealing	142
4.3.1	Ergebnisse mit Zielfunktion F#1	145
4.3.2	Ergebnisse mit Zielfunktion F#2	151
4.3.3	Ergebnisse mit Zielfunktion F#3	154
4.3.4	Ergebnisse mit Zielfunktion F#4	164
4.4	Segmentierung mit IMFAST	167
4.4.1	Segmentierung eines 7-Felder HNO-Plans	167
4.4.2	Fehlerabschätzung der IK-Doseengine	169
4.4.3	Segmentierung eines 7-Felder HNO-Plans mit und ohne Glättungs- constraint	172

4.5	Vergleich physikalischer und biologischer Optimierung	176
4.6	Vergleich von IKO mit einer linearen Programmierungsmethode	180
5	Diskussion	183
6	Ausblick	195
7	Zusammenfassung	197
	Abkürzungen	201
	Abbildungsverzeichnis	202
	Tabellenverzeichnis	207
	Literaturverzeichnis	208
	Danksagung	223

Kapitel 1

Einleitung

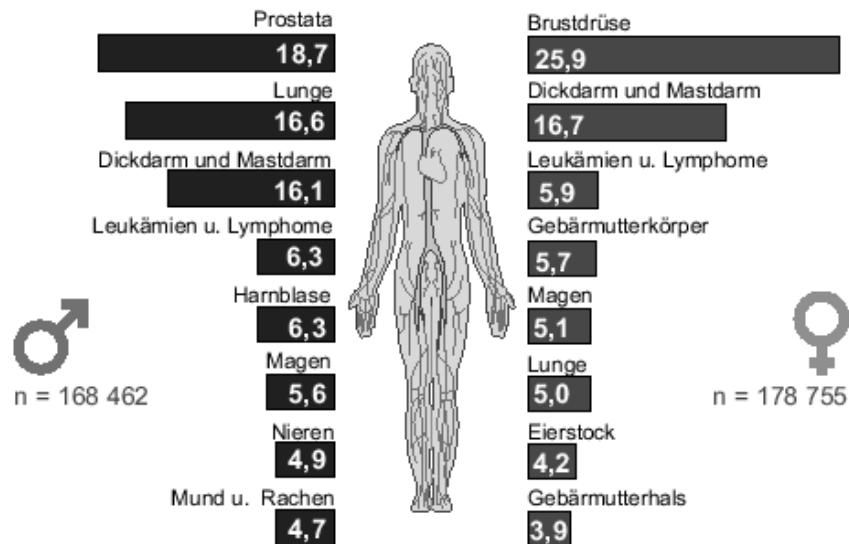
Im Jahr 2000 erkrankten in Deutschland schätzungsweise 395.000 Menschen (rund 195.000 Frauen und etwa 200.000 Männer) neu an Krebs, davon werden 45% als heilbar betrachtet. Die häufigste Krebsart beim Mann ist Prostatakrebs, gefolgt von Lungen- und Dickdarmkrebs. Frauen erkranken besonders häufig an Brustkrebs, aber auch an Dickdarm- und Gebärmutterkrebs. Im Jahr 2000 starben über 210.700 Menschen an den Folgen einer Tumorerkrankung. Krebs ist damit nach den Herz-Kreislauf-Erkrankungen die zweithäufigste Todesursache. Die absolute Zahl der jährlichen Krebsneuerkrankungen hat bei Männern zwischen 1990 und 1998 um elf Prozent und bei Frauen um sieben Prozent zugenommen. Hauptgrund für diesen Anstieg: Es gibt immer mehr alte Menschen. Etwa 72 Prozent der krebserkrankten Männer und 70 Prozent der Frauen mit einem Tumorleiden sind heute über 60 Jahre alt. In Deutschland wird die Zahl der Krebskranken nach Einschätzung von Experten künftig pro Jahr um 6.000 steigen.

Bei der Krebssterblichkeit, der sogenannten Mortalität, vollzieht sich allerdings ein Wandel: Zwar ist Krebs durch die steigende Lebenserwartung und den Wegfall anderer Todesursachen häufiger geworden. Doch die Chancen auch mit und nach einer Tumorerkrankung ein hohes Alter zu erreichen, werden immer besser. Die Zahl der Frauen, die an Krebs sterben, sinkt - altersstandardisiert berechnet - seit den frühen 50er Jahren kontinuierlich. Die Krebssterblichkeit von Männern war dagegen von Anfang der 50er bis Mitte der 70er Jahre kontinuierlich angestiegen. Erst zu Beginn der 90er Jahre kehrte sich auch bei Männern der Trend um, die Sterblichkeitsraten gehen seither zurück.

Es gibt drei klassische Behandlungsverfahren gegen Krebs: Chirurgie, Radiotherapie und Behandlung mit Medikamenten, die sogenannte Chemotherapie. In der Regel werden die verschiedenen Therapieformen in multimodalen Behandlungskonzepten angewendet. So werden ca. 45% aller Tumorpatienten durch kombinierten Einsatz chirurgischer, strahlen- und chemotherapeutischer Maßnahmen geheilt. Die Strahlentherapie ist inzwischen alleine oder zumindest unterstützend an der Heilung fast jedes zweiten Tumors beteiligt. Der Anteil palliativer Behandlungen der Strahlentherapie liegt bei 60-70%.

Prozentuale Anteile der häufigsten Krebsformen an der Gesamtzahl 1998 in Deutschland

Neuerkrankungsfälle



Sterbefälle

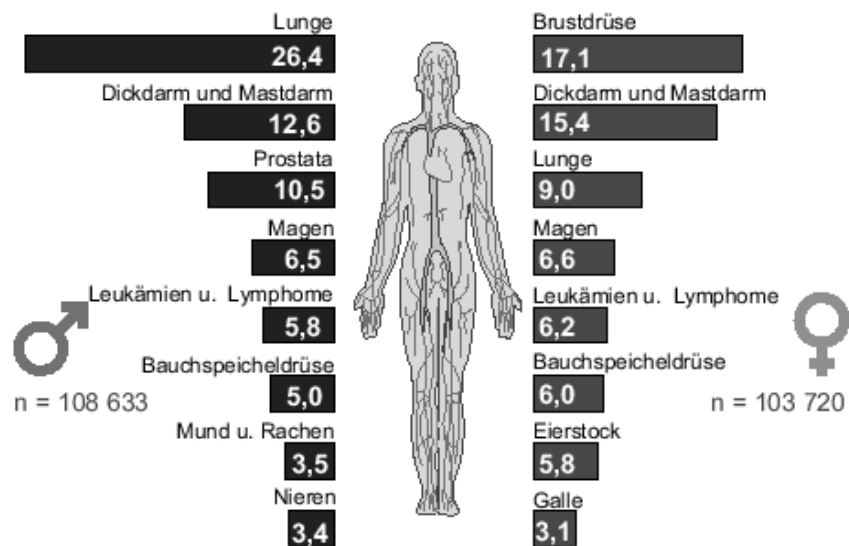


Abbildung 1.1: Darstellung des prozentualen Anteils der häufigsten Krebsformen an der Gesamtzahl der Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 1998 für Männer und Frauen bzw. prozentualer Anteil an der Gesamtzahl der Sterbefälle an Krebs (Quelle: Robert Koch Institut, www.rki.de).

In der Strahlentherapie werden heutzutage die meisten Tumoren mit Teilchenstrahlen aus Linearbeschleunigern von außen bestrahlt (Teletherapie). Um tiefliegende Tumoren erreichen zu können, werden in der Teletherapie zu 90% hochenergetische Photonenstrahlen verwendet. Elektronen, die eine wesentlich kürzere Reichweite besitzen, können nur bei Tumoren angewandt werden, die sich in einer entsprechenden Tiefe im Patienten befinden. Eine andere Möglichkeit die Dosis im Tumor zu applizieren ist die Brachytherapie. Bei dieser wird eine umschlossene radioaktive Quelle zur Bestrahlung in natürliche Körperöffnungen oder interstitiell in das Gewebe eingeführt. Bei der Therapie mit ionisierenden Strahlen gilt es, die Vermehrung der Tumorzellen zu unterbinden. Damit kommt es zur Vernichtung des Tumors. Die Zellabtötung findet im Allgemeinen über den Mechanismus des reproduktiven Zelltodes statt. Dies bedeutet, dass die Zellen noch durch eine oder auch mehrere Mitosen hindurchlaufen, bevor der Strahlenschaden endgültig eintritt. Die Mitose ist die Phase des Zellteilungszyklus von Säugerzellen, in der die eigentliche Zellteilung erfolgt. Hier ist die Zelle am strahlenempfindlichsten. Die Strahlentherapie beruht auf der elementaren Beobachtung, dass schnell profilierendes Gewebe, zu denen die Mehrzahl der Tumoren gehört, nach geringeren Strahlendosen abgetötet werden, d. h. sie verlieren ihre Zellteilungsfähigkeiten. Dieser Prozess ist bei Tumoren stärker ausgeprägt als bei dem umgebenden Normalgewebe. Diese Beobachtung wurde bereits 1906 als Regel von Bergonier und Tribondeau formuliert und stellt die klinische Grundlage der Strahlentherapie dar.

Die Unterbindung der Tumorzellenvermehrung und die daraus resultierende Vernichtung des Geschwürs soll unter weitgehender Schonung von gesundem Gewebe und Organen durchgeführt werden. Dies ist allerdings nur erreichbar, falls die Tumorvernichtungsdosis kleiner als die Dosis ist, die zur Schädigung des Normalgewebes führt. Jedoch hängt der endgültige Erfolg einer Strahlentherapie von dem Tod der letzten klonogenen Zelle ab und nimmt somit direkt mit steigender verabreichter Dosis zu [149]. Eine Gratwanderung zwischen beiden Effekten der ionisierenden Strahlung ist häufig unumgänglich. Aus Abbildung 1.2 ist ersichtlich, dass die Heilungschance geringer bzw. ausgeschlossen werden kann, je näher die Dosis-Effekt-Kurven für Tumorvernichtung an diejenige für die Toleranzdosis des gesunden Gewebes heranrücken. Die strahlentherapeutische Beherrschung eines Tumors hängt also nicht nur von seiner Strahlenempfindlichkeit ab, sondern auch von der Empfindlichkeit des umgebenden normalen Gewebes. Vergleichende strahlenbiologische Untersuchungen haben ferner gezeigt, dass im Allgemeinen keine grundsätzlichen Unterschiede zwischen Tumorzellen und normalen Zellen in Hinsicht auf den Mechanismus der Strahlenwirkung zur Zellabtötung existieren.

Je weiter die Dosis-Effektkurve des Tumors zu niedrigeren Dosen im Vergleich zu der des Normalgewebes verschoben ist, desto größer ist der therapeutische Gewinn. Dieser ergibt sich aus der Differenz der Dosis-Effektkurven für Tumoren bzw. Tumorkontrollkurven (tumor control probability, TCP) und den Nebenwirkungen auf Normalgewebe bzw. Normalgewebe-Komplikationskurven (normal tissue complication probability, NTCP). Wie im sogenannten therapeutischen Fenster in Abbildung 1.2 dargestellt ist.

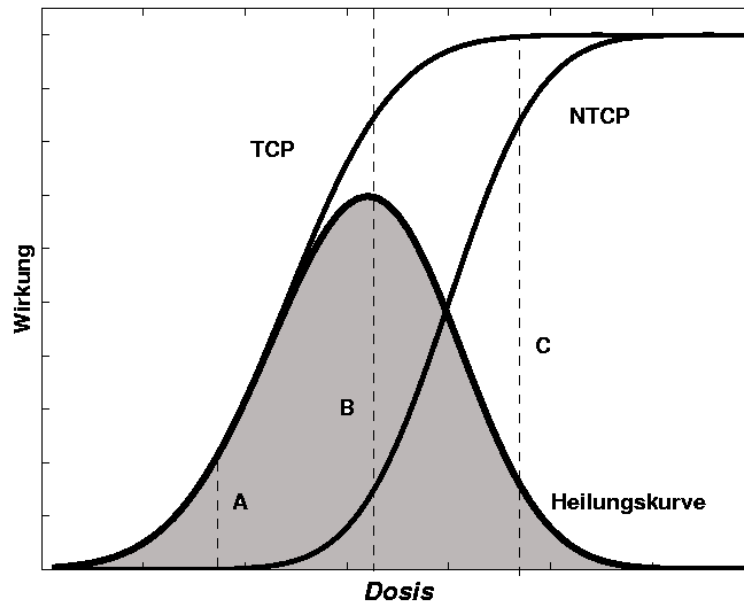


Abbildung 1.2: TCP- und NTCP-Werte und Heilungskurve für therapeutisches Fenster. Die Buchstaben A, B und C repräsentieren drei verschiedene Dosislevel, die zu verschiedenen Behandlungsergebnissen führen. Mit dem Dosislevel A erhält man eine geringe Tumorkontrollwahrscheinlichkeit aber ohne Komplikationen im Normalgewebe. C würde zu einer hohen TCP führen aber gleichzeitig mit einer sehr hohen Komplikationswahrscheinlichkeit für das Normalgewebe. Die optimale Dosis ist B mit der höchsten möglichen TCP bei gleichzeitiger Berücksichtigung der Minimierung der NTCP.

Um den therapeutischen Gewinn zu erhöhen, gilt es Methoden zu entwickeln, die einerseits die Tumorkontrolle erhöhen und andererseits die Normalgewebe-Komplikation minimieren. So führt z.B. die Zugabe von sogenannten Radiosensitizern zur Behinderung der Reparatur subletaler Strahlenschäden oder die Anwendung einer strahlensensibilisierenden DNA-Modifikation des Tumorgewebes zu einer Erhöhung der TCP. Eine Minimierung der NTCP erreicht man z.B. mit Hilfe von Radioprotektoren. Dabei wird durch das Verabreichen von Radikalfängersubstanzen die Strahlenwirkung auf das gesunde Gewebe durch freie Radikale, die von der Strahlung induziert wurden, herabgesetzt. Eine weitere Möglichkeit bietet die Hyperthermie. Die Erwärmung der Zellpopulation auf Temperaturen zwischen 39°C und 42°C bewirkt eine Strahlensensibilisierung.

Die Bestrahlungsmethoden werden in der Praxis mit verschiedenen sogenannten Fraktionierungsschematas durchgeführt. Dabei wird die zu verabreichende Gesamtdosis auf einen Zeitraum von einigen Wochen verteilt. Die fraktionierte Bestrahlung bewirkt in der Regel ebenfalls eine größere Divergenz der Dosis-Effektkurven [159]. So sind die Zellen des gesunden Gewebes in der Lage, durch spezielle Systeme subletale Schäden an den Molekülen zu reparieren und durch beschleunigte Zellteilung der überlebenden Zellen nach einer radiogenen Zellverminderung den Strahlenschaden wieder zu kompensieren. Eine fraktionierte Bestrahlung bedeutet aber auch, dass auch der Tumor repopulative Fähig-

keiten entwickeln kann. Man muß damit rechnen, dass bei einer Bestrahlungspause von einem Tag eine zusätzliche Dosis von 0.6 Gy notwendig ist, um die neu entstandenen Tumorzellen abzutöten. Dagegen wird durch Redistribution und Reoxygenisierung von Zellen eine höhere Schädigung des Tumorgewebes bei der Fraktionierung erreicht.

Bei den bereits beschriebenen Konzepten wird versucht, durch die Veränderung diverser Milieufaktoren das therapeutische Fenster zu verbreitern. Im Gegensatz dazu ist die Konformationstherapie bestrebt, die Dosis durch eine Konformierung der therapiewirksamen Isodosenflächen an das Zielvolumen, das im Wesentlichen durch die Tumorausbreitung bestimmt ist, zu konzentrieren. Gleichzeitig soll dabei die Toleranzdosis des gesunden Gewebes nicht überschritten werden.

Unter all diesen möglichen Konzepten zur Verbreiterung des therapeutischen Fensters erwies sich die dreidimensionale Konformationstherapie (engl.: 3D conformal radiotherapy, 3DCRT) am wirkungsvollsten. Die 3DCRT hat sich seit Mitte der neunziger Jahre weitgehend durchgesetzt. Die grundlegende dreidimensionale Dosisberechnung erfordert dabei einen computertomographischen Bilddatensatz (CT), der auf einer Patienten-CT-Studie mit einer bestimmten Lagerung und Fixierung basiert.

Voraussetzung der Konformierung der Isodosen an den Tumor ist allerdings eine möglichst genaue Lokalisation desselben. Dies wird mit Hilfe dreidimensionaler, diagnostischer Bildgebungsverfahren durchgeführt, deren Entwicklung Anfang der achtziger Jahre einsetzte, wie z. B. Röntgencomputertomographie (CT), Magnetresonanztomographie (MRT), Ultraschalluntersuchung, Positron-Emissionstomographie (PET) oder Single-Photon-Emissionstomographie (SPECT). Moderne Planungssysteme sind darüber hinaus in der Lage verschiedene Bildmodalitäten übereinander zu legen, um das Tumorgebiet besser abgrenzen zu können. Durch beliebige Bestrahlungsfeldorientierungen und einer Einblendung der Bestrahlungsfelder auf das Zielvolumen soll mit der 3DCRT nun versucht werden, hohe Dosen im Tumor bei gleichzeitiger Einhaltung von Dosisgrenzwerten im gesunden Gewebe zu applizieren. Mit dieser Methode ist in einigen Fällen eine Dosisescalation im Tumor erreichbar. Vor allem bei radioresistenten Tumoren wird bei Dosisescalation im Tumor eine Steigerung der 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit um 10 -20% prognostiziert [161]. In vielen Fällen kann jedoch keine zufriedenstellende Dosisverteilung im Patienten erreicht werden. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn sich ein konkaves Zielvolumen an ein strahlenempfindliches Risikoorgan wie z. B. das Rückenmark oder den Sehnerv anschmiegt. Dann verhindert in der Regel das Einhalten der limitierenden Grenzdosen des Risikoorgans (OAR: organ at risk) eine erfolgsversprechende Dosisescalation im Zielvolumen (PTV: planning target volume) des bösartigen Tumors.

Eine Dosisescalation über die vorgestellten Dosisgrenzen hinaus bedarf neuer Optimierungsverfahren der Therapieplanung und Bestrahlungstechniken. Eine vielversprechende Möglichkeit zur Verbesserung der Konformation der Isodosen und Dosisescalation ist die Bestrahlung mit Protonen statt mit Photonen. Aufgrund der um den Faktor 1836 größeren Masse gegenüber Elektronen bewegen sie sich wesentlich geradliniger durch ein Medium

und deponieren den größten Teil ihrer Energie erst am Ende ihrer Reichweite (Bragg-Peak). Dieser Tiefendosiskurvenverlauf bewirkt, dass nach dessen distalen Abfall keine Dosis mehr appliziert wird. Die Lage des Bragg-Peaks ist nur von der Protonenenergie abhängig. Der laterale Halbschatten ist mit dem der hochenergetischen Photonen vergleichbar.

IMRT - Intensitätsmodulierte Strahlentherapie

Eine der vielversprechendsten Entwicklungen in der Strahlentherapie ist das Konzept der fluenzmodulierten Radiotherapie (IMRT) [165]. Bei der 3DCRT wird die äußere Form der aus verschiedenen Richtungen einfallenden Strahlbündel an das PTV angepasst. Die Fluenz innerhalb jedes Feldes ist dabei konstant. Bei der IMRT wird hingegen jedes Feld in kleine Bereiche sogenannte „Beamlets“ oder Bixel unterteilt. Die Fluenz der einzelnen Bixel ist dabei frei wählbar. Das hohe Potential der daraus resultierenden Fluenzmodulation innerhalb eines Bestrahlungsfeldes zur Erreichung einer optimalen Dosisverteilung hatte Brahme bereits 1988 erkannt [33].

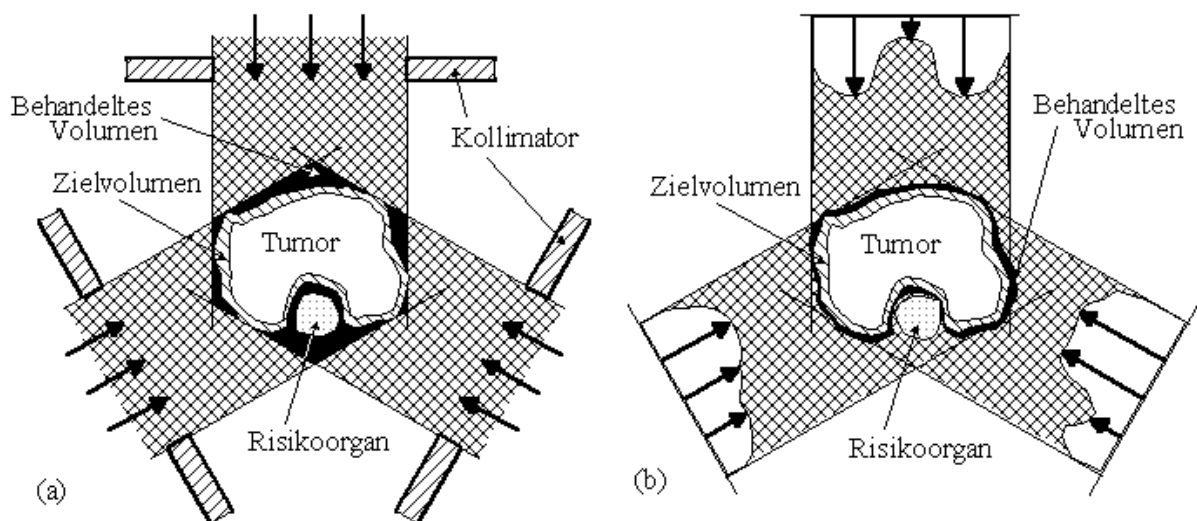


Abbildung 1.3: Umschließt das zubestrahlende Zielvolumen ein Risikoorgan, so wird bei der 3DCRT (a) trotz irregulärer Feldbegrenzungen das Risikoorgan erfasst. Mit fluenzmodulierten Feldern (b) ist es dagegen möglich, das Risikoorgan nahezu vollständig zu schonen und im Zielvolumen eine weitgehend homogene Dosis zu applizieren (Quelle: [27]).

Die IMRT ermöglicht somit bis auf fundamentale physikalische Beschränkungen weitgehende freie Gestaltung der Dosisverteilung, indem es mit der Fluenzmodulation weit mehr Freiheitsgrade nutzt als die Konformationstherapie. Gegenüber herkömmlichen Therapieformen bietet die IMRT die Fähigkeit einer präziseren Bestrahlung des PTVs bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane und erlaubt somit eine Dosisescalation im Tumor, wie

in Abbildung 1.3 skizziert ist. Dies ist selbst im Falle konkav geformter Tumoren, die ein Risikoorgan einschließen, möglich. In verschiedenen Kliniken wurde bereits die IMRT implementiert und in die Routine eingeführt [38, 93, 102, 175].

Für deren technische Durchführung gibt es die unterschiedlichsten Möglichkeiten, z. B. die Tomotherapy, Intensity-Modulated Arc Therapy (IMAT) oder mit Scanning-Photonenstrahlen (swept pencil beams). Eine technisch sehr einfache aber auch zeitaufwendige Methode besteht in der Verwendung von gegossenen Filtern, sogenannte Kompensatoren [145], die in der Strahlentherapie hauptsächlich zum Gewebeausgleich [48, 81], und zum Ausgleich von Dosisinhomogenitäten [109, 155], eingesetzt werden. Das feste Absorbermaterial wird in den Strahlengang gebracht und die Modulation durch unterschiedliche Materialdicken erreicht.

Die zwei verbreitetsten Umsetzungstechniken der Intensitätsmodulation, die statische Step-and-Shoot-Methode und die dynamische Methode, beruhen auf dem Einsatz von Multi-Leaf-Kollimatoren (MLC). Der MLC ist eine effiziente Vorrichtung zur Feldformung und erlaubt die Realisierung sehr komplexer Behandlungspläne, die viele Felder enthalten können. Die aus Wolfram angefertigten Lamellen haben eine Dicke von 5 bis 6 cm und eine Breite von typischerweise 0.5 bis 1 cm, projiziert auf eine Ebene im Abstand von 100 cm vom Fokus des Linearbeschleunigers. Die MLC-Durchtrittsstrahlung beträgt ca. 1 bis 2%.

Bei der dynamischen Technik wird die Intensitätsmodulation durch dynamische Bewegung der Lamellen bei permanenter Bestrahlung erzeugt. Das Prinzip der statischen Multi-Leaf-Technik erfolgt durch die Überlagerung mehrerer Subfelder, die als Segmente bezeichnet werden. Das jeweilige Feldsegment wird an den MLC übertragen und bestrahlt. Anschließend wird die Bestrahlung unterbrochen und das nächste Segment positioniert. Die erforderliche Verifikation des Bestrahlungsplans von Step-and-Shoot-Bestrahlungen wird im Vergleich zur dynamischen Methode als einfacher betrachtet, da die Dosisverteilung jedes einzelnen Segments separat gemessen werden kann. Im Gegensatz zur statischen Methode kann bei der dynamischen das optimierte Fluenzprofil beliebig genau erzeugt werden. Die Komplexität der berechneten Profile bestimmt bei der Step-and-Shoot-Methode im Wesentlichen die Anzahl der erforderlichen Segmente. Mit einer steigenden Segmentzahl erhöht sich allerdings die Bestrahlungsdauer.

Inverse Planung

Die 3DRCT beruht auf einem intuitiven Trial-and-Error-Verfahren. Hierbei müssen die Einstellparameter des Bestrahlungsgeräts, wie z. B. Gantry- und Kollimatorwinkel, Feldgrößen, Feldform, Energie der Elektronen oder Photonen und evtl. Keilfilterwinkel so lange variiert werden, bis man eine zufriedenstellende Dosisverteilung erhalten hat. Dieser als Vorwärtsplanung bezeichnete Optimierungsprozess beinhaltet ein auf Erfahrungswerten

des Medizinphysikers basierendes Ausprobieren verschiedener Parameter. Nach jeder Parameteränderung muss die Dosisverteilung neu berechnet werden. Schließlich wird vom verantwortlichen Strahlentherapeuten der Plan ausgewählt, der den gewünschten Zielvorgaben am besten entspricht.

Diese Art der dreidimensionalen Strahlentherapieplanung stellt jedoch nicht immer ein optimales Lösungsmodell dar. Insbesondere bei komplizierten anatomisch-pathologischen Verhältnissen, wie z. B. im Falle eines konkav geformten PTVs, erfordert es einen erheblichen Zeitaufwand und viel Erfahrung, einen geeigneten Bestrahlungsplan zu ermitteln, so dass dessen Dosisverteilung das Zielvolumen vollständig erfasst und die Risikostrukturen weitgehend schont. Die gezielte Schonung von Risikoorganen nach klinischen Vorgaben ist damit sehr schwer umsetzbar.

Mit den zusätzlich zu optimierenden Fluenzen bei der IMRT erhöht sich die Anzahl der freien Parameter um zwei Größenordnungen. Unter der Annahme von 5 bis 9 Einstrahlrichtungen und einer Auflösung der Fluenzmatrizen von 1 cm^2 sind etwa 200-600 Bixelgewichte zu bestimmen. Eine „Vorwärtsplanung“ nach dem Trial-and-Error-Verfahren wie bei der konventionellen 3DCRT ist so nicht denkbar. Dennoch findet man Lösungen von vorwärts geplanten, fluenzmodulierten Plänen, allerdings mit wesentlich geringerer Zahl an freien Parameter [16].

Die Dosisberechnung unter Randbedingungen stellt ein typisches Optimierungsproblem dar. Schon seit Ende der achtziger Jahre wurden unterschiedliche Ansätze mit dem Ziel verfolgt, eine rechnergestützte Optimierung durchzuführen [33, 54, 142]. Aus physikalischer und mathematischer Sicht stellt die Bestrahlungsplanung ein inverses Problem dar. Der Planungsprozess soll die optimale Strahlkonfiguration bzw. Fluenzverteilung finden, die zur besten Tumorwachstumskontrolle mit minimaler Schädigung des Normalgewebes führt. Unter der Annahme, dass die gewünschte Dosisverteilung im Zielvolumen oder die geometrischen und strahlenbiologischen Eigenschaften des Tumors und des Normalgewebes eines Patienten bekannt sind, sollte es möglich sein, eine optimale Lösung zu finden [32, 77].

Der allgemeine Ablauf einer inversen Planung besteht aus folgenden Schritten:

In einem ersten Schritt müssen die CT-Bilddaten des Patienten segmentiert werden, d. h. die äußeren Umrisse des Patienten sowie des Tumors und der Risikoorgane als geometrische Koordinatendaten festgelegt werden. Im nächsten Schritt wird der Teil der beschriebenen Planungsparameter bestimmt, der nicht der Optimierung unterliegt (z. B. die Felderanzahl, Gantrywinkel und Größen wie Berechnungsvolumen, Voxelgröße und Auflösung der Fluenzmatrizen).

Sodann muss die gewünschte Solldosisverteilung im Zielvolumen und den Risikoorganen festgelegt werden. Zum Erstellen eines inversen Therapieplans verwendet das Planungssystem einen Optimierungsalgorithmus, mit dem es unter Berücksichtigung der aktuellen Parameter die Fluenzprofile möglichst gut zu bestimmen versucht. Nach welchen Kri-

terien das Planungssystem den Behandlungsplan optimieren soll, wird in der Zielfunktion festgelegt. Diese kann unterschiedliche physikalische Kriterien, wie z. B. Solldosen, Toleranzdosen bzw. Dosisgrenzen beinhalten. Ebenso sind biologische Bewertungen des Behandlungsplans möglich.

Jeder oder Optimierungsschritt untergliedert sich in zwei Teile. Zuerst wird die Zielfunktion abgefragt und nach neuen Fluenzmodulationen gesucht, und anschließend wird mit den veränderten Fluenzprofilen mit Hilfe des Dosisberechnungsalgorithmus eine neue Dosisverteilung bestimmt.

Alle inversen Bestrahlungsplanungssysteme (iTPS) setzen sich im Wesentlichen aus den folgenden drei Hauptbestandteilen zusammen:

- Dosisberechnungsalgorithmus (Doseengine)
- Optimierungsalgorithmus (Searchengine)
- Zielfunktion (Objectiv Function, OF).

Die Basis eines jeden Planungssystems bildet der Dosisberechnungsalgorithmus. Ausgehend von den berechneten Dosisverteilungen werden die Bestrahlungsparameter anhand der Bewertungskriterien optimiert. Daher werden bei dreidimensionalen Bestrahlungsplanungen hohe Anforderungen an die Dosisberechnungsalgorithmen gestellt. Die Genauigkeit der Berechnung von Dosisverteilungen mit Hilfe der zur Zeit in Planungssystemen zur Verfügung stehenden konventionellen Dosisberechnungsverfahren ist jedoch begrenzt.

Konventionelle iTPS verwenden Dosisberechnungsalgorithmen wie Pencil Beam, Collapsed Cone oder andere Konvolutionsverfahren [25, 62, 146], die einerseits akzeptable Rechenzeiten aufzuweisen haben, andererseits aber aufgrund der Näherungsverfahren einer beschränkten Dosisberechnungsgenauigkeit unterliegen. Daraus ergibt sich neben dem systematischen Fehler der Dosisberechnung der sogenannte Konvergenzfehler [72]. Dieser resultiert aus der Tatsache, dass der Optimierungsalgorithmus gegen eine Lösung der Fluenzverteilung konvergiert, der eine ungenaue Dosisverteilung zugrunde liegt. Die Dosisungenauigkeiten werden durch die Fluenzoptimierung kompensiert und äußern sich in einer fehlerhaften Fluenzverteilung. Zudem setzt die Anwendung der IMRT zur Dosiseskulation im PTV eine genaue Kenntniss der Dosisverteilung voraus. Des Weiteren werden in konventionelle iTPS mit Gradientenoptimierungsverfahren deterministische Algorithmen implementiert, bei denen die Gefahr besteht, bei Verwendung komplexer Zielfunktionen in lokalen Minima gefangen zu bleiben. Schließlich sind die iTPS aufgrund der Verwendung von physikalischen Zielfunktionen limitiert. Biologische Zielkriterien werden dabei in keinsten Weise berücksichtigt.

Ausgangspunkt dieser Arbeit war der nicht-iterative Optimierungscod IMCO (inverse MC-Optimierung) [20], der durch Anwendung eines Regelungsverfahrens eine Zielfunktion optimiert. Zur Dosisberechnung wurde dabei der präzise Monte-Carlo-Code MMms, der von Scherer et al. [150] am Uniklinikum Regensburg entwickelt wurde, zugrunde gelegt.

Das Ziel dieser Arbeit bestand in der Entwicklung und Untersuchung eines inversen Bestrahlungsplanungssystems für die fluenzmodulierte Strahlentherapie, das durch die Umsetzung neuer Methoden und Ansätze ein sehr komplexes und flexibles System darstellt und somit Probleme konventioneller Systeme vermeiden sollte.

Zur Umsetzung dieses Ziels sollte zunächst IMCO systematisch weiterentwickelt werden. Dabei bestanden die Hauptaufgaben in der Optimierung des Regelungsprozesses von IMCO durch Entwicklung einer klinisch relevanten Zielfunktion mit Strategien zur Bewältigung von Konfliktsituationen und in der Überarbeitung von IMCO hin zu einem offenen System bezüglich Einbindung weiterer MC-Algorithmen. Im nächsten Schritt sollte mit XVMC [51] ein effizienter und sehr präziser MC-Code eingebunden werden. Eine notwendige Voraussetzung für die vollständige Ausnutzung der hohen Dosisberechnungsgenauigkeit von MC-Verfahren ist eine adäquate Modellierung des Strahlerkopfes. Zur Umsetzung dieser Anforderung sollte neben XVMC das Strahlerkopfmodelle VEFM [52] implementiert und kommissioniert werden.

An das zu entwickelnde Planungssystem wurden verschiedene Anforderungen gestellt. Wesentlich war dabei vor allem die Anwendbarkeit im klinischen Umfeld. Maßgebliche Faktoren sind hierbei die Rechenzeiten eines inversen Planungsprozesses und die Qualität der erzielten Bestrahlungspläne. Hinsichtlich der Geschwindigkeit war es notwendig eine entsprechende Doseengine zu entwickeln, die die Genauigkeit eines MC-Verfahrens besitzt, und somit die hohen Anforderungen eines iTPS bezüglich der Dosisberechnungsgenauigkeit erfüllen kann.

Basierend auf einer schnellen und präzisen Doseengine sollte das System mit einem Gradientenverfahren erweitert werden, so dass eine rechenzeiteffiziente Searchengine zur Verfügung steht. Die erstrebenswerte Flexibilität des Planungsprozesses erforderte eine Verfeinerung und Erweiterung der physikalischen Zielfunktion und Optimierungsstrategie. Hier galt es vor allem sogenannte Dosis-Volumen-Constraints einzuführen und zu optimieren, um klinisch relevante Dosisverteilungen zu erhalten. Damit kann auf die strahlentherapeutischen Ziele einer inversen Planung besser reagiert werden.

Um die Qualität der ermittelten Bestrahlungspläne zu erhöhen, sollte das System neben den physikalischen Zielfunktionen mit sogenannten Dosis-Antwort-basierten bzw. biologischen Kriterien ergänzt werden. Die Beschreibung der biologischen Modelle muss zu diesem Zweck die Eigenschaft der numerischen Behandelbarkeit erfüllen.

Hinsichtlich der Verwendung von immer komplexer werdenden Zielfunktionen besteht bei Verwendung der deterministischen, rechenzeiteffektiven Gradientenmethoden die Gefahr, bei der Lösung des inversen Problems nur lokale Optima aufzufinden. Aus diesem Grund sollte ein stochastisches Optimierungsverfahren entwickelt werden, das in der Lage ist das globale Minimum zu finden oder zumindest eine Lösung zu ermitteln, die dem globalen Minimum sehr nahe kommt.

Der Datentransfer in der Strahlentherapie zeichnet sich durch eine große Vielfalt an Da-

ten, wie bildgebenden Daten, Patientendaten, Daten über geometrische Strukturen, Bestrahlungsplanungsdaten und Dosisdaten aus. Das Ziel der Eingliederung des Planungssystems in eine moderne Strahlentherapie und Umsetzung der optimierten Bestrahlungspläne zur Bestrahlung von Patienten setzt voraus, dass unterschiedlichste Geräte und Rechneinheiten miteinander kommunizieren können. Um diese zu realisieren, sollte eine entsprechende Schnittstelle geschaffen werden. Darüber hinaus ist die Anforderung eines offenen Systems mit standardisiertem Datenformat die Grundvoraussetzung für einen Datentransfer mit kommerziellen TPS, der die Basis zu Vergleichen und Untersuchungen von Planungssystemen darstellt.

Schließlich sollte das zu entwickelnde iTPS anhand von Untersuchungen realistischer Patientenfälle zum besseren Verständnis der komplexen Problematik der inversen Planung herangezogen werden.

Kapitel 2

Grundlagen

2.1 Dosisberechnungsmethoden

Die Energiedosis ist in der Strahlentherapie die fundamentale physikalische Größe, da deren genaue Kenntnis die Basis der Bestrahlungsplanung bildet. Als 1950 die Bestrahlung mit hochenergetischen Photonen in den Klinikbetrieb eingeführt wurde, waren die Medizinyphysiker darauf angewiesen empirische Dosisberechnungsmodelle zu entwickeln.

Anfang der 80er Jahre als die ersten Computer genügend Rechenkapazität besaßen, um die Entwicklung der Computertomographie und Computer basierte Bestrahlungsplanungssysteme zu ermöglichen, wurden die empirischen Dosisberechnungsmethoden mit der voxelweisen Berücksichtigung des heterogen Gewebes wesentlich verbessert [135]. Mit neueren Bildgebungsverfahren, wie die MRT, SPECT und PET ist man in der Lage, den Tumor und naheliegende Organe genauer zu lokalisieren und zu konturieren [15]. Basierend auf den dreidimensionalen Patientendatensatz ergab sich eine exaktere Zielvolumendefinition und mit der Entwicklung dreidimensionaler Planungsalgorithmen entstand die 3DCRT, die eine Dosisescalation im Zielvolumen bei gleichzeitiger Schonung des Normalgewebes anstrebt. Dies setzt wiederum wesentlich präzisere Dosisberechnungsverfahren voraus. Obwohl die Transportgleichungen und Wechselwirkungsquerschnitte der Primärphotonen und Sekundärteilchen bestens bekannt sind, kann kein analytischer Dosisberechnungsalgorithmus für Photonenstrahlung entwickelt werden, der allgemein genug ist, um die Dosisberechnung in der Strahlentherapie mit ausreichender Genauigkeit zu handhaben. Eine analytische Methode wäre nur denkbar, falls die Photonen bereits nach nur wenigen Wechselwirkungen total absorbiert würden. Dies trifft aber in der Strahlentherapie mit Megavoltphotonen nicht zu.

Da die Bewertung der Qualität von Bestrahlungsplänen auf der erzielten Dosisverteilung basiert, ist eine sinnvolle inverse Planung ohne präzise Dosisberechnung nicht möglich. Allerdings muss die Dosisberechnung in einem akzeptablen Zeitraum erfolgen, damit eine interaktive Planung durchführbar ist. Es müssen folglich Dosisberechnungsalgorithmen

verwendet werden, die die beiden beschriebenen konträren Anforderungen erfüllen.

Die verbreitetsten Dosisberechnungsmethoden, die in Planungssystemen Verwendung finden, basieren auf Grund der akzeptablen Rechenzeiten auf Konvolutions- und Superpositionsverfahren [3, 6, 25, 30, 106]. Der Strahlungstransport wird in zwei unterschiedliche Prozesse separiert, den Primäranteil durch Wechselwirkung der primären Photonen mit den Atomen des Gewebes und den Streuanteil der Sekundärteilchen. Bei den an Linearbeschleunigern verwendeten Energien ist der Compton-Streuprozess dominierend. Dieser kann in einen first-scatter und einen multiple-scatter Streuprozess separiert werden. Während sich der erste Prozess mit Hilfe der Klein-Nishina-Formel [76] analytisch berechnen lässt, erhält man den multiple-scatter Prozess ausschließlich durch Monte-Carlo (MC) Simulationen. Im zweiten Prozess erfolgt die Energiedeposition durch Streuung der Sekundärteilchen an anderer Stelle im Volumen des Patienten. Dieser zweistufige Vorgang lässt sich mathematisch als Superposition von Antwortfunktionen, die von Punktbestrahlungen ausgelöst wurden, beschreiben. Diese Antwortfunktionen, die Energietransport und Energiedeposition durch Sekundärteilchen beschreiben, bezeichnet man als Streukernel.

Erfolgt die Energieübertragung in einem quasi-unendlichen Medium, so spricht man von einer point spread Funktion [3]. Erfolgt die Energieübertragung in einem semi-unendlichen Medium, so spricht man von einem pencil beam Kernel [115]. Die Kernel werden mit Monte-Carlo-Verfahren berechnet [3, 107, 115]. Die Dosis eines endlich ausgedehnten Feldes ergibt sich aus der zweidimensionalen Faltung dieses Kernels mit dem Feld. Damit lässt sich die Dosisverteilung $D(\vec{r})$ in einem homogenen Phantom durch das folgende Konvolutions-Integral berechnen:

$$D(\vec{r}) = \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \int_{-\infty}^{\infty} \Psi(\vec{r}') h(\vec{r} - \vec{r}') dV \quad (2.1)$$

mit der relativen Energiefluenz $\Psi(\vec{r}')$ am Ort \vec{r}' und dem Kernel $h(\vec{r} - \vec{r}')$ in Abhängigkeit von der primären Wechselwirkung an der Stelle \vec{r}' . Dieses Integral kann mit Methoden der Fouriertransformation rechenzeiteffizient gelöst werden. Geht man von einer homogenen Dichteverteilung eines räumlich halbinendlichen Phantoms aus, so sind die Kernel innerhalb der Phantomkonturen räumlich invariant. Tatsächlich ist jedoch die räumliche Invarianz der Kernel wegen der Gewebeinhomogenitäten und endlichen Patientenkonturen nicht gegeben. Die Rechenzeiteffizienz sowie die Genauigkeit in Teilvolumina gehen verloren. Eine notwendige Verwendung von räumlich varianten Kernen würde die Faltung in eine rechenzeitintensive Superposition der dichteabhängigen Kernel überführen.

Da im Klinikum der Universität Regensburg das von Ahnesjö entwickelte Pencilbeamverfahren des Planungssystems TMS 6.1 (Nucletron B.V) zur Verfügung steht und es im Rahmen der Arbeit zu Vergleichsrechnungen herangezogen wurde, werden im Folgenden exemplarisch die Grundlagen beschrieben.

Der von Ahnesjö entwickelte Superpositions-/Konvolutions-Algorithmus [8] basiert auf monoenergetischen Kernel, die mit dem Monte-Carlo-Code EGS4 [124] berechnet werden. Ahnesjö und Andreo haben ein Verfahren entwickelt, mit dem sie aus Tiefendosisverläufen das Energiespektrum von Photonenstrahlung bestimmen können [4]. Mit dem generierten Energiespektrum können polyenergetische Kernel der Photonenstrahlung durch Superposition der monoenergetischen Kernel gebildet werden. Zur Berechnung der Dosis für polyenergetische Bremsstrahlung im Patientenvolumen wird die Energiedeposition der in jedem Punkt des Volumens freigesetzten Energie superponiert und über das Energiespektrum integriert:

$$D(\vec{r}) = \int_E \int_V \int_V \int_V T_E(\vec{r}') h(E, \vec{r} - \vec{r}') dV dE \quad (2.2)$$

Die am Ort \vec{r}' freigesetzte Energie wird durch den von Ahnesjö eingeführten Begriff der TERMA (total energy per mass released in matter), dem relativen Anteil dieser Energie, der am Ort \vec{r} deponiert wird, durch den Kernel h beschrieben. Die TERMA $T_E(\vec{r}')$ ergibt sich aus der Energiefluenz $\Psi_E(\vec{r})$ und dem Massenschwächungskoeffizienten $\frac{\mu}{\rho}(E, \vec{r})$:

$$T_E(\vec{r}) = \frac{\mu}{\rho}(E, \vec{r}) \Psi_E(\vec{r}) \quad (2.3)$$

Die TERMA gibt die Energie an, die zum weiteren Transport durch Sekundärteilchen zur Verfügung steht. Bei der Anwendung des Verfahrens auf das Patientenphantom ergeben sich allerdings verschiedene Probleme, da die Kernel unter der Annahme eines homogenen, wasseräquivalenten und semi- bzw. unendlich ausgedehnten Mediums berechnet werden und spektrale und geometrische Eigenschaften der Strahlquelle fehlen.

Die näherungsweise Berücksichtigung unterschiedlicher Gewebedichten erfolgt bei Ahnesjö durch eine Dichteskalierung des Energietransfers zwischen dem primären Streuort \vec{r}' und dem Depositionsort \vec{r} . Dies führte allerdings bei der Dosisberechnung zu rechenzeitintensiven Integrationen. So wurden Faltungsmethoden eingeführt, bei denen der Rechenzeitvorteil erhalten blieb, die hingegen Ungenauigkeiten der Dosisberechnung insbesondere in Übergangsgebieten mit verschiedenen Gewebedichten und im Dosisaufbaubereich in Kauf nehmen.

Eine Verbesserung der Genauigkeit erzielte Ahnesjö mit der Entwicklung des sogenannten Collapsed Cone Algorithmus [5], wobei der Punktkernel in Raumkoordinaten (Cones) diskretisiert wird. Dabei wird ausgenutzt, dass bei hochenergetischer Strahlung die Vorwärtsstreuung dominiert. Daraus resultiert, dass die Diskretisierung anisotrop mit kleinen Cones in Vorwärtsrichtung durchgeführt wird. Die Approximation besteht dabei im Energietransport entlang der Symmetrieachsen.

Auf Grund ihrer kurzen Rechenzeiten fanden die Konvolutions-Superpositions-Verfahren eine breite Anwendung in der klinischen Bestrahlungsplanung. Der entscheidende Nachteil dieser Methoden liegt jedoch in deren beschränkter Genauigkeit der genäherten Behandlung der lateralen Streuung in Gebieten, in denen kein Sekundärelektronengleichgewicht herrscht. Dies ist etwa im Grenzsichtbereich von Gewebehomogenitäten wie z. B. im HNO-Bereich, in der Lunge etc. und bei großer Krümmung der Außenkonturen oder im Bereich des Aufbaueffektes der Fall.

Neben dem systematischen Fehler ergeben Ungenauigkeiten in der Dosisverteilungsrechnung bei der inversen Bestrahlungsplanung den sogenannten Konvergenzfehler. Dieser resultiert daraus, dass der Optimierungsalgorithmus gegen eine Lösung der Fluenzverteilung konvergiert, der eine ungenaue Dosisverteilung zugrundeliegt. Demzufolge weicht die erzielte Lösung von der optimalen Lösung ab, die auf einer genauen Dosisberechnung basiert [72]. Untersuchungen eines Collapsed-Cone-Konvolutionsalgorithmus, der zu den genauesten konventionellen Codes zählt, ergaben im Vergleich zu einem Monte-Carlo-Algorithmus einen systematischen Fehler von 1-3% und einen Konvergenzfehler von 3-8% [72]. Diese Fehler beziehen sich ausschließlich auf den Tumor. Im restlichen Gewebe traten systematische Fehler bis zu 8% und Konvergenzfehler bis zu 30% auf. Es ist zu erwarten, dass bei weniger genauen Algorithmen, wie z. B. dem Pencil Beam, wesentlich höhere Fehler auftreten. Sowohl in der 3D-Konformationstherapie (3DCRT) wie auch in der IMRT ist eine Doseengine mit sehr hoher Genauigkeit wünschenswert. Für eine IMRT-Planung mit angestrebter Dosisescalation sollte sie jedoch vorausgesetzt werden.

Diese Probleme sind bei der IMRT vermeidbar, wenn man als Doseengine das genaueste aller Dosisberechnungsverfahren, die Monte-Carlo-Methode anwendet. Die wesentlich exakteren MC-Methoden können die erforderliche Präzision der berechneten Dosisverteilung einhalten. Die erwünschte Genauigkeit wird von der Anzahl der simulierten Photonen bestimmt. Eine geringfügige Limitierung deren Dosisberechnungsgenauigkeit liegt in der Verwendung von Korrektur- und Näherungsverfahren, die zur Varianzreduktion herangezogen werden.

Bei Monte-Carlo-Verfahren wird der Teilchentransport durch das absorbierende Medium mikroskopisch simuliert, indem alle physikalischen Wechselwirkungen der Primär- und Sekundärteilchen mit Materie berücksichtigt werden. Die Weglängen, Wechselwirkungsarten, Streuwinkel und Energien der simulierten Teilchen werden durch Zufallszahlen, die mit einem Zufallszahlengenerator ermittelt werden, aus fundamentalen Wechselwirkungswahrscheinlichkeiten bestimmt.

Um eine typische Fraktionsdosis von ca. 2 Gy in einen Patienten zu applizieren, müssten schätzungsweise $10^{16} - 10^{17}$ Teilchen verfolgt werden. Dies würde selbst bei den leistungsfähigsten Rechnern zu immensen Rechenzeiten führen. Die Monte-Carlo-Methode beruht allerdings auf der Tatsache, dass es ausreicht, nur eine repräsentative Untermenge von Photonen in der Größenordnung von $10^8 - 10^9$ Teilchen statistisch auszuwählen, um eine makroskopische Dosisverteilung mit vertretbar kleinen Fehlern zu erhalten [71].

Die Monte-Carlo-Methode ist eine statistische Methode, folglich ist in der erzielten Dosisverteilung immer ein Rauschen (engl. Noise) enthalten. Im Vergleich zu konventionellen Verfahren, die nur systematische Ungenauigkeiten aufweisen, besitzt Monte-Carlo den Vorteil, dass man die Rechenzeit nur zu erhöhen braucht, um den statistischen Fehler oder das Rauschen zu verkleinern. Es lässt sich somit ein Gleichgewicht zwischen akzeptablem Rauschen und Rechenzeit einstellen.

Trotz der rasanten Entwicklung von immer leistungsfähigeren und erschwinglicheren Computern betragen die Rechenzeiten einer Monte-Carlo-Simulation immer noch mehrere Stunden und erschweren damit ihren Einsatz in der inversen Planung. Einer der genauesten und am meisten verwendete Monte-Carlo-Codes ist der EGS4-Code [124], der vor allem als Benchmark für weniger genaue Dosisberechnungsalgorithmen herangezogen wird.

2.2 Strahlerkopffmodelle

Die bisherige Betrachtung der Dosisberechnungsalgorithmen beschränkte sich ausschließlich auf die Wechselwirkung der Photonen und Sekundärteilchen im Patientenvolumen. Jedoch finden bereits im Beschleuniger selbst Interaktionen statt, bevor die Energie der Photonen absorbiert wird. Der prinzipielle Aufbau eines Linearbeschleunigers ist in Abbildung 2.1 veranschaulicht. Er besteht im Wesentlichen aus dem Hochfrequenzerzeuger, der Beschleunigungseinheit und dem Strahlerkopf. Die Elektronen werden je nach gewählter Photonenenergie auf maximale Elektronenenergie beschleunigt und im oberen Teil der drehbaren Gantry, das aus einer Kombination von homogenen und inhomogenen Magnetfeldern und einer energieselektierenden Blende besteht, im Magnetfeld abgelenkt. Beim Auftreffen der hochenergetischen Elektronen auf dem Wolframtarget werden Bremsstrahlungsphotonen erzeugt. Die vorwärtsgerichtete Strahlungsverteilung, die ein Primärkollimator auf einen ca. 15 Grad weiten Strahlkegel beschränkt, wird anschließend durch Absorption und Streuung in einem Ausgleichsfilter zu einem möglichst homogenen Feld geformt. Zwei Kollimatorenpaare unterhalb des Ausgleichsfilters erzeugen je nach eingestellter Kollimatoröffnungen Rechteckfelder mit einer typischen maximalen Größe von $40 \times 40 \text{ cm}^2$ in der Isozentrumsebene (bei einem Fokus-Isozentrums-Abstand von 100 cm). Bei den Linearbeschleunigern neuerer Generation befindet sich anstelle eines Blendenpaares oder unterhalb des unteren Blendenpaares ein Multilamellenkollimator mit einer typischen Lammellenbreite von 5 mm bis 10 mm bezogen auf die Isozentrumsebene. Dieser dient bei der 3DRCT zur beliebigen irregulären Begrenzung der Strahlungsfelder und zur Intensitätsmodulation der Fluenz bei der IMRT.

Die Photonen erfahren im Beschleunigerkopf und im Patienten eine Kette von Wechselwirkungen, bevor ihre Energie als Dosis absorbiert wird. In Abbildung 2.2 sind mögliche Interaktionen der Photonen dargestellt. Verfolgt man die Strahlung durch die Beschleunigerkopfelemente, so werden dem primären Strahl durch Streuung neben weiteren Photo-

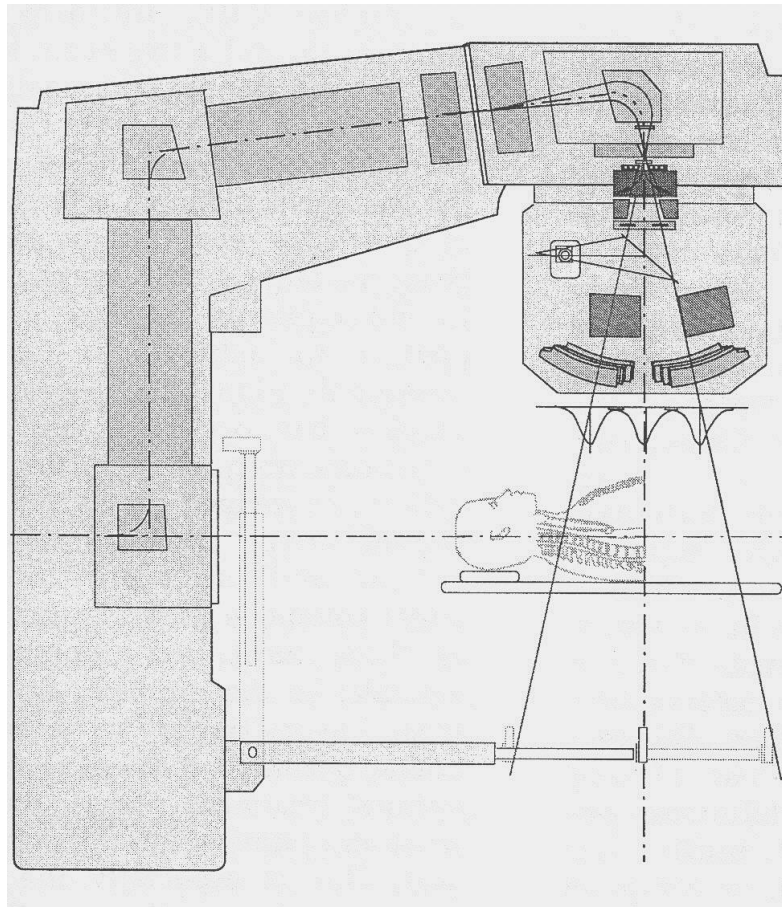


Abbildung 2.1: Skizze eines Linearbeschleunigers mit einer 90 Grad Ablenkung.

nenkomponenten Elektronen und Positronen beigefügt, die im Beschleunigerkopf und den Luftspalten freigesetzt werden. Die Dosis im Phantom setzt sich aus der Primärstrahlung und der Streustrahlung im Kopf zusammen. Der größte Anteil der Primärphotonen gelangt jedoch ohne Interaktionen in den Patienten. Die Streustrahlung des Strahlerkopfes entsteht in allen Strahlerkopfelementen und kann nicht direkt separiert werden. Ihr Anteil an der Gesamtdosis beträgt schätzungsweise 5-15% und ist von der Photonenenergie abhängig [7].

Die Genauigkeit der im Kapitel 2.1 beschriebenen Dosisberechnungsmethoden wird wesentlich von dem verwendeten Strahlerkopfmodell bestimmt. Sowohl Konvolutions-/Superpositionsalgorithmen oder die wesentlich präziseren Monte-Carlo-Algorithmen benötigen ein adäquates Strahlerkopfmodell und damit eine genaue Kenntnis der Strahlungsquelle. So haben Abweichungen der mit dem Kopfmodell bestimmten Teilchenfluenz von der realen Fluenz an der Patientenoberfläche zur Folge, dass die Genauigkeit der im Patienten berechneten Dosisverteilung trotz Verwendung einer sehr exakten Doseengine abnehmen würde.

In den gebräuchlichen Dosisberechnungsverfahren erfolgt eine Separation der Dosisbe-

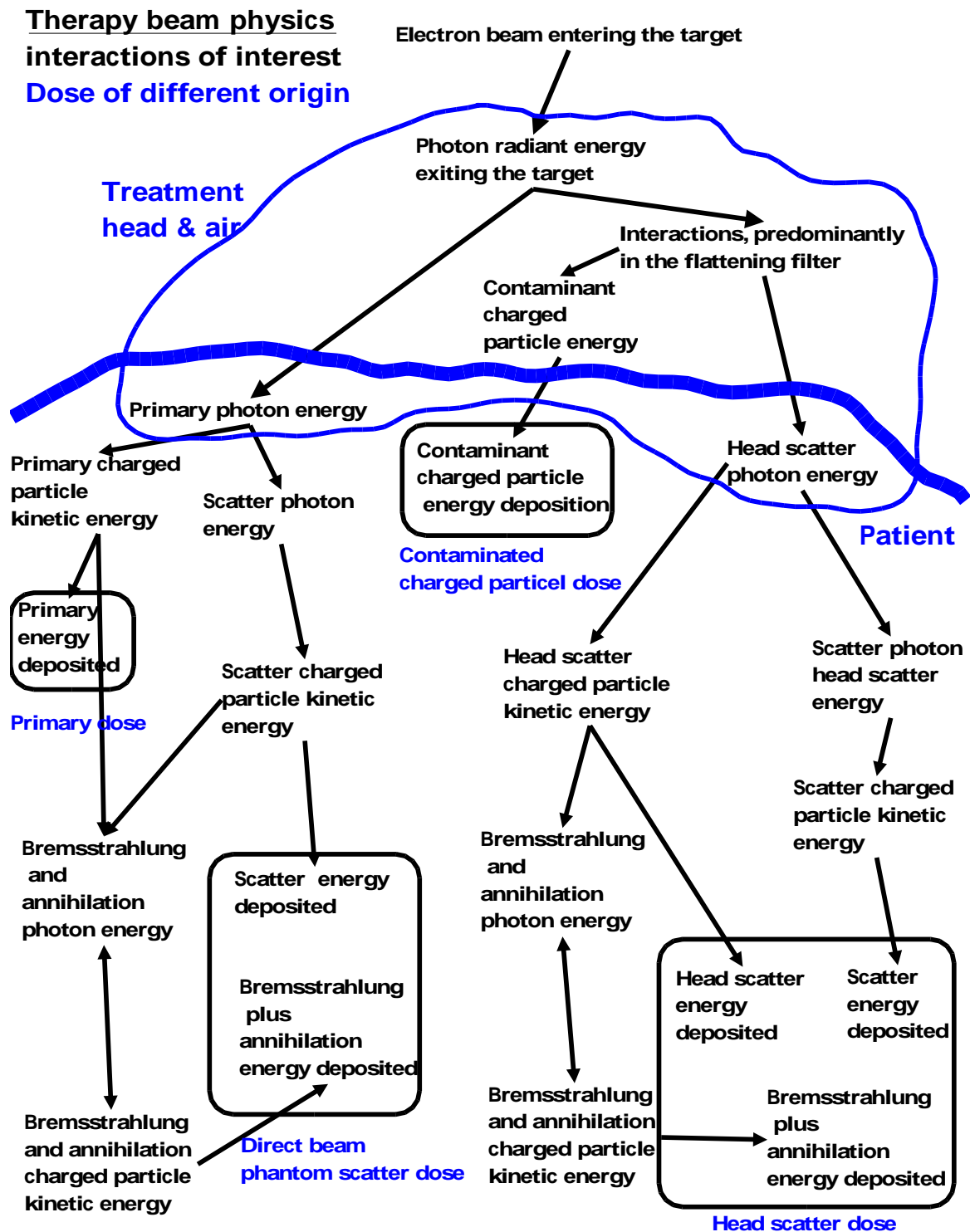


Abbildung 2.2: Wechselwirkungen und Dosiskategorien, wie sie üblicherweise bei Dosisberechnung für die Bestrahlungsplanung bezeichnet werden: primary dose, direct beam phantom scatter dose, contaminant charged particle dose und head scatter dose [8]

rechnung im Patienten (Doseengine) und dem Teilchentransport des Strahlerkopfmmodells (Fluenceengine). Prinzipiell kann man für die Berechnung des Teilchentransports im Strahlerkopf eine direkte Methode verwenden, die auf die geometrische Abmessungen des Linearbeschleunigers beruhen, oder ein indirektes Verfahren, das auf Messungen von Dosisprofilen und Tiefendosiskurven in einem Wasserphantom basiert. Häufig werden auch beide Methoden kombiniert.

Die wesentlichen Elemente der deterministischen semianalytischen Strahlerkopfmodelle sind zum einen die Charakterisierung der Primärfluenz mit den Energiespektren und der lateralen Fluenzverteilung, und zum anderen die Beiträge der Streustrahlung im Strahlerkopf mit gestreuten Photonen vom Ausgleichsfilter, Streuung an den Blenden und MLCs, Rückstreuung auf die Monitorkammern und der Elektronenkontamination.

In konventionellen Planungssystemen sind in der Regel ein oder zwei Punktquellen mit je einem Energiespektrum und lateralen Energiefluenzverteilungen implementiert. Die zweite Quelle modelliert dabei Streuanteile, die durch den Ausgleichsfilter verursacht werden. Da sie in komplexer Weise von der Blendenstellung abhängt, muss die zweite Quelle für jede Feldgröße neu berechnet werden [7]. Man versucht die sogenannten Outputfaktoren, die die Kenndosisleistung des Beschleunigers und der jeweiligen Energie angeben und immer auf die Anzeige der internen Monitorkammern bezogen sind, möglichst genau zu berechnen, um sich eine aufwendige Interpolation von Messdaten zu ersparen. Die Outputfaktoren werden neben der Blendenrückstreuung auf die Monitorkammer im Wesentlichen durch die Blendenstellung und die damit variierenden Streustrahlungsanteile beeinflusst [46]. Zur Berechnung der relativen Fluenzverteilung bzw. der Halbschattenbereiche an den Feldgrenzen werden phänomenologische Gleichungen an Messdaten angepasst.

Demgegenüber stellen MC-Simulationen des gesamten Strahlerkopfes eine Alternative dar, um sehr genaue Photonen- und Elektronenverteilungen in der Phasenraumebene (engl.: phase space plane), die eine definierte Ebene außerhalb des Patienten repräsentiert, zu erhalten [101, 139]. Dabei werden nach einer kompletten MC-Simulation (Fluenceengine) die Eigenschaften der Teilchen, wie Teilchenart, Richtung, Energie in der Phasenraumebene abgespeichert, und anschließend als Startparameter für die Doseengine, der MC-Simulation des Strahlungstransportes im Phantom, benutzt.

So haben Roger et al [139] den BEAM-Code entwickelt, der auf der MC-Doseengine EGS4 aufbaut. BEAM wird aufgrund seiner Präzision in zahlreichen Publikationen [96, 97, 52] für Benchmarktests verwendet. In Abbildung 2.3 ist eine BEAM-Simulation eines 20 MeV Elektronenstrahls dargestellt. Neben BEAM eignen sich zur Kopfsimulation das am CERN entwickelte MC-Paket GEANT und ein Code von Lovelock et al [101].

Im Vergleich zu MC-Doseengines müssen MC Fluenceengines immer an Messdaten angepasst werden. Dies resultiert zum Einen aus den meist unzureichenden Herstellerinformationen über die Geometrie des Strahlerkopfes und zum anderen aus der unbekannten primären Energie und den Winkelverteilungen der beschleunigten Elektronen, die das Target treffen. Ihre Umsetzbarkeit wird jedoch durch den enormen Rechenaufwand, der

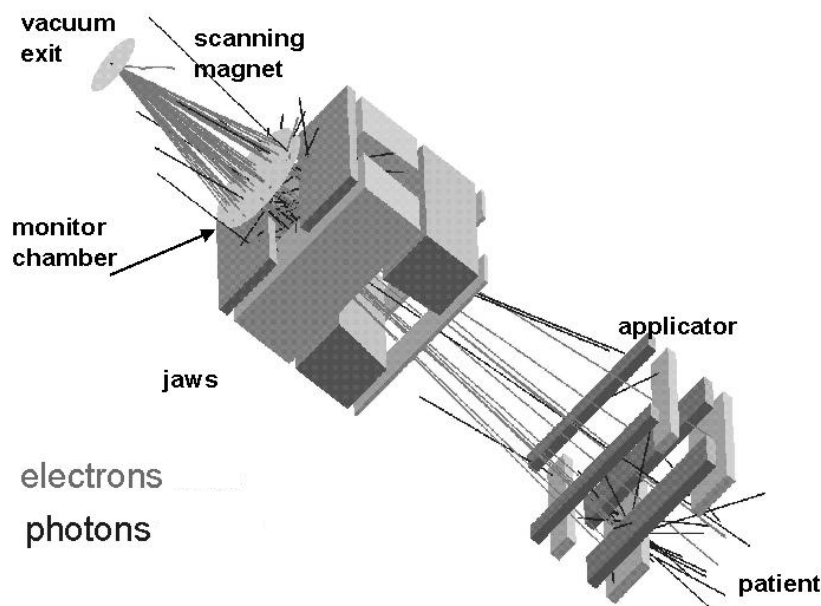


Abbildung 2.3: MC-Simulation eines Strahlerkopfes mit BEAM (aus: Knöös T.:New Developments in Treatment Planning, ESTRO Pre-Meeting 2002).

für jede Feldkonfiguration erneut zu leisten ist, eingeschränkt. Dies gilt in noch stärkerem Maße für inverse Planungen mit einer großen Zahl von Feldsegmenten. Allerdings finden sie immer häufiger Anwendung in der Verifikation der IMRT-Bestrahlungspläne. So entwickelte PEREGRINE [42] einen kommerziellen 3D-MC-Code zur Vorwärtsberechnung der Dosisverteilung für die Strahlentherapie. Damit lässt sich eine sehr genaue Dosisverteilung z. B. eines 9-Felder IMRT-Patienten in 2 bis 6 Stunden auf einem Pentium 3 mit 450 MHz bestimmen. Sanchez-Doblado et al erstellten mit dem EGS4-Code und BEAM ein Monte-Carlo-System zur Verifikation von IMRT-Plänen [144].

2.3 Bewertungs- und Optimierungskriterien in der IMRT

Ziel der IMRT ist es, eine bessere Konformation des Hochdosisbereichs eines Zielvolumens bei gleichzeitiger Aussparung vorhandener Risikoorgane zu erreichen als mit der herkömmlichen 3DCRT. Vor allem in sehr komplizierten Behandlungssituationen, wie z. B. der eines konkav geformten Tumors mit eingeschlossenem OAR, ist eine entsprechend komplexe Intensitätsmodulation der Photonenfelder erforderlich.

Das vom Strahlentherapeuten anhand von bildgebenden Verfahren definierte Planungszielvolumen soll mit einer bestimmten Dosis bestrahlt werden. Im ICRU (International Commission on Radiation Unit) Report 50 und 62 wird das Zielvolumen in drei verschie-

dene Volumina unterteilt (siehe Abbildung 2.4) [67, 68]. Dabei entspricht die eigentliche Tumormasse (gross tumor volume, GTV) der palpablen oder diagnostisch nachweisbaren Ausdehnung des Tumors. Die Dosis, die zur Zerstörung der Tumormasse notwendig ist, hängt sehr stark von der Tumorart ab. So werden Lymphonen oft mit 36 Gy bestrahlt, andere operierte Tumoren erfordern hingegen eine Gesamtdosis von über 70 Gy. Die Definition des Clinical Target Volumes (CTV) berücksichtigt, dass um das GTV Mikroausbreitungen von Tumorzellen vorhanden sein können, die mit üblichen diagnostischen Verfahren nicht nachgewiesen werden können. Man kann annehmen, dass im Volumen, welches den makroskopischen Tumor umgibt, die Tumorzellendichte von innen nach außen abnimmt. Diesem Randbereich wird üblicherweise eine Ausdehnung von etwa 1 cm zugeschrieben. Hier ist das Tumorstadium mit geringerer Dosis kontrollierbar. Um sicherzustellen, dass das klinische Zielvolumen die verordnete Dosis erhält, muss ein geometrisch größerer Bereich bestrahlt werden. Hauptursachen hierfür sind die organ- und lagerungsbedingten Bewegungen des Gewebes, welches das CTV enthält. Diese Unsicherheiten führten zur Definition des PTVs, das einen weiteren Sicherheitssaum zum CTV aufweist. Das PTV wird in der Regel zur Spezifikation der verordneten Dosis benutzt.

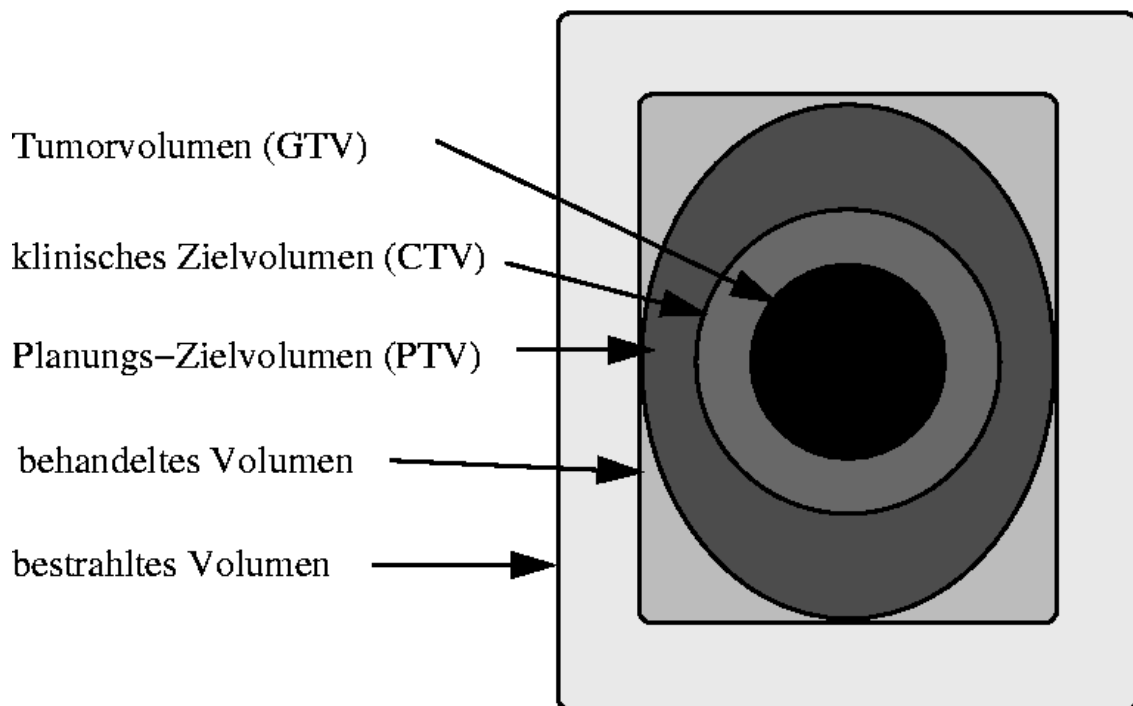


Abbildung 2.4: Onkologische Volumina

Neben dem Erreichen hoher Dosiswerte im PTV ist ein weiteres Ziel der Strahlentherapie, die Funktion der einzelnen Organe, die das Zielvolumen umgeben oder angrenzen, soweit wie möglich zu erhalten. Somit ist es für die Formulierung der Zielkriterien bzw. Beurteilung eines Bestrahlungsplans erforderlich, die Dosis in den Risikoorganen mit Toleranzwerten zu begrenzen bzw. zu vergleichen. Die Funktionsweisen der Organe lassen sich in serielle und parallele einteilen. So gilt z. B. das Rückenmark als seriell funktionierendes

Organ. Eine Zerstörung eines noch so kleinen Volumens führt zur Querschnittslähmung. Bei seriell organisierten Organen wäre ein Vergleich der maximalen Dosis mit der Toleranzdosis denkbar. Die meisten Organe zeigen hingegen eine Dosis-Volumen-Abhängigkeit der Strahlenwirkung: d. h. eine bestimmte Anzahl der FSUs (functional subunits [170]) muss geschädigt sein, um eine merkliche Reaktion auf die Strahlung hervorzurufen. In der Praxis führt das dazu, dass für ein kleines Teilvolumen eines Organs eine hohe Dosis toleriert wird. Die Lunge und die Nieren gehören zu den parallel organisierten Organen, bei denen der beschriebene Volumeneffekt sehr stark ausgeprägt ist. Doch selbst rein seriell organisierte Organe wie das Rückenmark weisen geringe Dosis-Volumen-Abhängigkeiten auf, da das Rückenmark im physiologischen Sinn aus einem Bündel von parallel angeordneten Nervenfasern besteht und erst die Durchtrennung einer größeren Anzahl zur merklichen Beschädigung führen würde.

Generell sind folgende Kriterien zur räumlichen Optimierung von Dosisverteilungen wichtig:

- Hohe Dosis im Zielvolumen
- Möglichst geringe Dosisvariationen im Zielvolumen
- Möglichst niedrige Dosis außerhalb des Zielvolumens
- Möglichst kleines Volumen toleranzüberschreitender Dosis bzw. Vermeidung von Toleranzüberschreitungen in Risikoorganen.

Für eine Optimierung müssen die aufgezählten Kriterien in geeignete mathematische Modelle umgewandelt werden. Dies geschieht mit der Formulierung der Zielfunktion, die ein geeignetes Maß für die Optimierung und die anschließende Bewertung der Qualität der Bestrahlungspläne darstellt. Die verwendeten Zielfunktionen lassen sich in physikalische und biologische oder auch Dosis-Antwort-basierte Zielfunktionen klassifizieren. Neben der weitverbreiteten Anwendung physikalischer Zielfunktionen [28, 35, 65, 95, 164] werden gegenwärtig die biologischen Zielfunktionen weiterentwickelt [10, 35, 36, 56, 174].

2.3.1 Physikalische Zielfunktionen

Unter physikalischer Optimierung versteht man, dass zur Lösung des inversen Problems Kriterien herangezogen werden, die mit wohldefinierten und messbaren physikalischen Größen formuliert werden können, wie z. B. Volumen oder Dosis. Durch das Setzen einer Solldosis im PTV wird eine verordnete Dosisverteilung vorgegeben, die durch die Veränderung der Fluenzen möglichst gut wiedergegeben werden soll. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Solldosiswerte im Bereich des physikalisch und technisch Durchführbaren liegen. So muss aus physikalischen Gründen die Randbedingung, keine negativen Fluenzen zu erlauben, gesetzt werden (engl.: non-negative-constraint). Ebenso ist aus physikalischen Gründen die ideale Dosisverteilung einer bestimmten Dosis im Zielvolumen und der Dosis Null in Risikoorganen nicht möglich.

Die am häufigsten verwendete Formulierung der physikalischen Zielfunktion, wie sie auch in unzähligen Publikationen und iTPS beschrieben wird [24, 91, 110, 138, 164], ist die kleinste quadratische Abweichung zwischen der berechneten Dosisverteilung und der idealen Dosisverteilung:

$$f = \sum_{i=1}^I (D_i - D_0^i)^2 \quad (2.4)$$

mit der Dosis D_i und der Solldosis D_0^i im Volumenelement i , die auch als Voxel bezeichnet werden. In der Praxis werden die Solldosiswerte gleichartiger Voxel zu Volumina wie PTV oder OARs zusammengefasst. In der Zielfunktionsbeschreibung 2.4 würde zudem ein niedrigerer Dosiswert D_i eines Voxels i als der vorgeschriebene Toleranz- oder Solldosiswert D_0^{OAR} dazu führen, dass dieser mit einer „Strafe“ in der Zielfunktion versehen wird. Dies wird mit der Einführung binärer Operatoren verhindert, die dafür sorgen, dass Dosiswerte der OARs nur dann zur Zielfunktion f beitragen, wenn diese größer als die Toleranzdosis D_0^{OAR} sind.

Die Methode der kleinsten Quadrate hat einige günstige mathematische Eigenschaften und ist sehr leicht zu implementieren. Schwierigkeiten ergeben sich jedoch bei der notwendigen Regelung der konkurrierenden Prozesse, die Risikobereiche auszusparen und das Zielvolumen mit ausreichender Dosis zu versehen. Ein Ausweg bietet die Verwendung von Gewichtungsfaktoren oder Bestrafungsfaktoren (engl.: importance weight bzw.: penalties) p^{PTV} für das PTV bzw. p_j^{OAR} für das OAR j :

$$f = p^{PTV} \sum_{i=1} (D_i - D_0^{PTV})^2 + \sum_{j=1}^J p_j^{OAR} \sum_{i=1} (D_i - D_0^{OAR_j})^2. \quad (2.5)$$

Mit den Bestrafungsfaktoren kann die Akzeptanz von höheren Dosen als der vorgeschriebenen Grenzdosis in den Risikoorganen im Optimierungsprozess gesteuert werden [166]. Diese Zielfunktionsdefinition führt im Allgemeinen nicht immer zu klinisch brauchbaren Dosisverteilungen. Diese können hingegen durch das Einführen von Randbedingungen signifikant verbessert werden. So werden für das Zielvolumen eine untere und eine obere Grenzdosis als Randbedingung formuliert, die dem Optimierungsverfahren einen größeren Spielraum beim Auffinden einer optimalen Fluenzverteilung einräumt. Es wird ein Dosisminimum- und Dosismaximum-Constraint definiert, das den Dosisverlauf im PTV zwischen die angegebenen Schranken im Dosis-Volumen-Histogramm (DVH) zwingt, wie Abbildung 2.6 (linkes DVH) verdeutlicht. Das differentielle oder integrale DVH gilt als das wichtigste Hilfsmittel zur physikalischen Bewertung von Bestrahlungsplänen. Es wird meist in seiner integralen Form zur Beschreibung der Häufigkeitsverteilung diskreter Dosiswerte in bestimmten Strukturen verwendet.

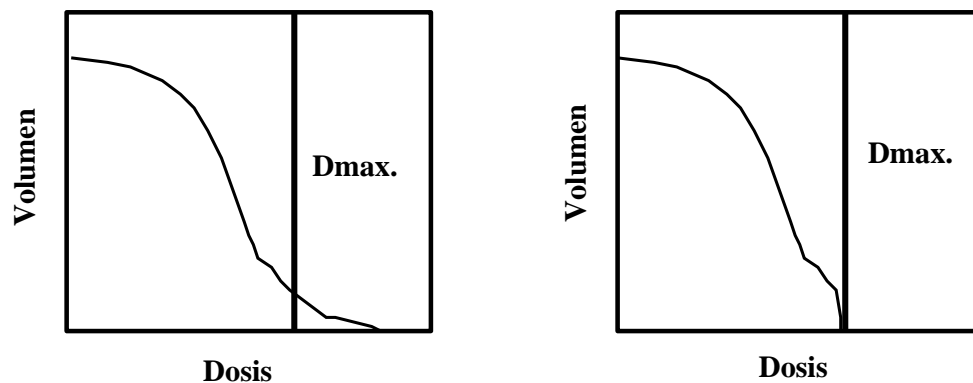


Abbildung 2.5: Veranschaulichung eines Dosismaximum-Constraints mit hohem (links) und niedrigem Bestrafungsfaktor (rechts).

Eine sehr einfache aber gleichzeitig auch sehr wirkungsvolle Randbedingung ist die Beschränkung der maximalen Dosis in den OARs auf einen Grenzwert [24, 65, 127, 147, 168]. Wie Abbildung 2.5 zeigt, stellt diese Randbedingung im DVH eine Barriere dar. Allerdings kann die strenge Erfüllung dieser Randbedingung zu restriktiv auf die Optimierung wirken, wenn sich z. B. das zu schonende Risikoorgan direkt neben dem Zielvolumen befindet. Dann ist es sinnvoll die Beschränkung der maximalen Dosis des OARs etwas aufzuweichen und Dosiswerte im OAR mit höherer Dosis zuzulassen. Dies erfolgt wiederum mit den Bestrafungs- bzw. Gewichtungsfaktoren p_j^{OAR} , die die relative Wichtigkeit der Einhaltung der jeweiligen Constraints bestimmen [28, 98, 157, 166]. Im linken Dosisvolumenhistogramm der Abbildung 2.5 wurde ein niedrigerer Bestrafungsfaktor gewählt, der Dosisbeiträge über die Barriere hinaus gestattet. Sehr hohe Bestrafungsfaktoren, wie im rechten DVH, werden dagegen benutzt, wenn die geringste Überdosierung zu fatalen Nebenwirkungen im Organ führen würde.

Die Randbedingung der maximalen Dosis führt bei seriell organisierten Organen zu klinisch brauchbaren Lösungen. Sie ist jedoch nicht geeignet, falls kritische Strukturen mit stark ausgeprägtem Volumeneffekt wie z. B. die Lunge zu berücksichtigen sind [117]. Einen bestimmten Volumenanteil mit Dosiswerten größer als die Toleranzgrenze zu bestrahlen, ist dann meist unvermeidbar und kann auch toleriert werden [92]. Mit den beschriebenen Constraints ist eine kontrollierte Regelung dieses Effekts selbst mit der Einführung der Bestrafungsfaktoren nur im Trial-and-Error-Verfahren möglich, da die Vorgabe, welcher Volumenanteil höhere Dosen erhalten kann, nicht implizit in der Zielfunktion beinhaltet ist. Dieser strahlenbiologische Effekt wird hingegen in biologischen Zielfunktionen berücksichtigt. Um die Anwendung der dafür notwendigen strahlenbiologischen Modelle zu vermeiden, wurden von Bortfeld et al. [28] Dosis-Volumen-Constraints (DV-Constraints) vorgeschlagen. Damit kann unmittelbar der Volumenanteil angegeben werden, der eine

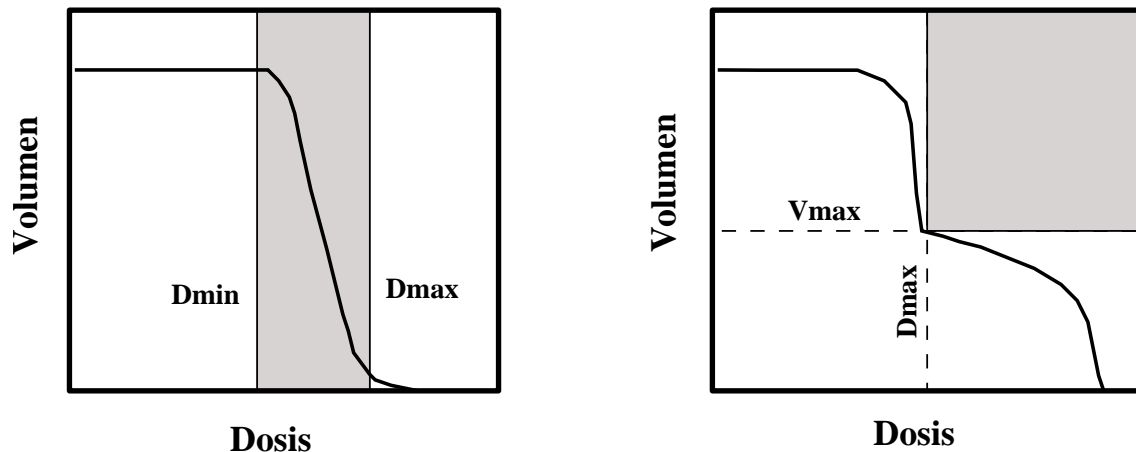


Abbildung 2.6: Veranschaulichung eines Dosisminimum-Constraints (links) und eines Dosis-Volumen-Constraints (rechts).

bestimmte Dosis überschreiten darf. Die DV-Randbedingung, die in einigen inversen Planungsalgorithmen implementiert ist [28, 56, 87, 127, 157], kann folgendermaßen formuliert werden: Nicht mehr als V_{max} des Volumens eines bestimmten Organs sollte eine höhere Dosis als D_{max} erhalten. Im DVH visualisiert, stellt sie eine Barriere mit den Eckpunktkoordinaten (D_{max}, V_{max}) dar (siehe Abbildung 2.6).

Die beschriebenen physikalischen Randbedingungen sind die gebräuchlichsten, die in Planungssystemen implementiert sind. Kombiniert mit der Methode der kleinsten quadratischen Abweichung bieten sie sehr flexible Kriterien und Vorgaben zur Optimierung der Dosisverteilungen klinisch relevanter Fälle. Die Bestrafungsfaktoren, mit denen die Einhaltung jeder beliebigen Randbedingung gewichtet wird, bewirken, dass das Nichteinhalten der Bedingung unattraktiv wird. Die so formulierten Constraints werden als weiche Bedingung (engl.: soft constraint) bezeichnet. Eine Erweiterung hin zu sogenannten hard Constraints wurde von Spirou und Chui [157] eingeführt. Dabei dürfen die Randbedingungen unter keinen Umständen verletzt werden. Dies führt aber gleichzeitig dazu, dass der Suchraum eingeengt wird und der Optimierungsalgorithmus eventuell keine brauchbaren Lösungen für die anderen Kriterien findet.

Grundsätzlich unterscheidet man in der Radioonkologie zwischen zwei Therapieansätzen: dem kurativen und dem palliativen. Bei der kurativen Therapie soll die zur völligen Zerstörung erforderliche Dosis im PTV erreicht und die Schädigung von Risikoorganen so gering wie möglich gehalten werden. Diesen Therapieansatz erzielt man z. B. durch die Wahl hoher Bestrafungsfaktoren für das PTV. Bei der palliativen Therapie soll der Tumor nur soweit abgetragen werden, wie es die Toleranzen benachbarter Organe erlauben. In diesem Fall können hohe Bestrafungsfaktoren für die kritischen Organe gewählt werden.

2.3.2 Biologische Zielfunktionen

Mit der Einführung von Dosis-basierten Randbedingungen und Dosis-Volumen-Randbedingungen in der inversen Planung konnten selbst bei sehr komplizierten Fällen klinisch relevante Dosisverteilungen erzielt werden. Die physikalischen Zielkriterien berücksichtigen jedoch nicht, welche Wirkungen die verabreichte Dosis auf den menschlichen Körper besitzt. Es ist daher erstrebenswert, Bewertungskriterien so zu formulieren, dass nicht eine akzeptable physikalische Dosisverteilung erreicht wird, sondern der strahlenbiologische Effekt, der durch die Dosis ausgelöst wird, im Vordergrund steht. Dazu müssen biologische Modelle entwickelt werden, die die Antwort des menschlichen Körpergewebes auf eine bestimmte Dosisverteilung beinhalten.

Alle strahlenbiologische Modelle beschreiben das Dosisantwortverhalten verschiedener Gewebearten und Tumoren [151]. Sie zeichnen sich durch einige gemeinsame Eigenschaften aus, wie z.B:

- Im Tumor zeigt die Zellüberlebensrate nach der Bestrahlung binomiales Verhalten und gehorcht der Binomial- oder Poissonstatistik
- Die Antwort eines Organs wird bestimmt durch den Tod bzw. die Überlebensrate der funktionalen Untereinheiten des Normalgewebes und der klonogenen Zellen des Tumors
- Die Zellen zeigen die gleichen Reaktion auf die Bestrahlung.

Das Ziel der biologischen Optimierung ist, die Wahrscheinlichkeit der Organschädigung P_I zu minimieren und gleichzeitig die Wahrscheinlichkeit für die Tumorkontrolle P_B zu maximieren [36]. Daraus ergibt sich die Wahrscheinlichkeit der komplikationsfreien Tumorkontrolle P_+ zu:

$$P_+ = P_B - P_{B \cap I} \quad (2.6)$$

Unter der Annahme, dass die Wahrscheinlichkeit der Schädigung eines Patienten P_I und die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit P_B statistisch unabhängig voneinander sind, was allgemein angenommen wird [40, 151], lässt sich Gleichung 2.6 folgendermaßen vereinfachen:

$$P_+ \approx P_B(1 - P_I) \quad (2.7)$$

Die hier eingeführten Symbole P_+ , P_B und P_I finden auch häufig mit den Bezeichnungen UTC (uncomplicated tumor control), TCP (tumor control probability) und NTCP (normal tissue complication probability) Verwendung. Das Ziel der biologischen Optimierung, P_B zu maximieren und gleichzeitig P_I zu minimieren und damit auch für P_+ einen akzeptablen Wert zu erhalten ist allerdings nicht immer erreichbar. Vom Strahlentherapeuten ist

in ungünstigen Fällen zu entscheiden, ob eine Therapie, mit hoher Tumorkontrolle unter erhöhtem Risiko Strahlenschäden zu erhalten, angestrebt werden soll (kurativer Therapieansatz), oder ob die Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen ein bestimmtes Niveau nicht überschreiten soll, was allerdings mit einer geringeren Tumorkontrolle verbunden ist (palliativer Therapieansatz) [148].

Es existieren verschiedene mathematische Modelle, die versuchen, bei gegebener physikalischer Dosisverteilung und den bekannten radiobiologischen Parametern die Strahlenwirkung bzw. P_B und P_I zuverlässig wiederzugeben. Das derzeit umfangreichste Modell, das die Dosisantwort für Tumoren und Normalgewebe beschreibt, ist das linear-quadratische Poissonmodell [149], das auch die Hinzunahme von Fraktionierungsschematas berücksichtigt:

$$P(D) = \exp \left\{ -N_0 e^{-(D/D_{50}) \cdot (e\gamma - \ln \ln 2)} \right\} = \exp \left\{ e^{(e\gamma - \alpha nd - \beta nd^2)} \right\} \quad (2.8)$$

mit

$$\alpha = \frac{\gamma e}{D_{50}} \quad \text{und} \quad N_0 = e^{\gamma e} \quad (2.9)$$

wobei $P(D)$ die Kontrollwahrscheinlichkeit des Tumors bzw. die Wahrscheinlichkeit für die Schädigung eines Organs ist, die mit der homogenen Dosis D bestrahlt wurde. $d = D/n$ ist die Dosis, die der Patient pro Fraktion erhält, und n die Anzahl der Fraktionen. D_{50} ist die Dosis, bei der eine Schädigung mit 50 prozentiger Wahrscheinlichkeit auftritt und γ ist die maximale Steigung der Dosis-Wirkungskurve. α und β sind die Fraktionierungsparameter des Modells und beinhalten frühe bzw. späte Effekte [32, 77, 170].

D_{50} und γ hängen von N_0 ab. N_0 ist die Anzahl der klonogenen Zellen des Tumors bzw. der Anzahl der funktionalen Untereinheiten FSU (engl.: functional subunits) des gesunden Gewebes. Die Parameter D_{50} , γ , α und β sind spezifisch für jedes Organ und spezifisch für jede Art der Schädigung zu berücksichtigen. Sie werden aus klinischen Datensätzen ermittelt. Statt α wird auch gelegentlich die Angabe des Anteils überlebender Zellen bei Bestrahlung mit 2 Gy (SF_2) verwendet, mit:

$$D_0 = \frac{1}{\alpha} = -\frac{2Gy}{\ln(SF_2)} \quad (2.10)$$

2.3.2.1 TCP Modelle

Bereits 1936 stellte von Holthausen fest, dass der Dosiseffekt für Tumore und Normalgewebe einen sigmoidalen Verlauf aufweist [64]. Um diesen in Modellen zu beschreiben, werden neben Poisson-Verteilung (siehe Gleichung 2.8) die Probitfunktion [103]:

$$P_B = \frac{1}{2} \left\{ 1 - \operatorname{erf} \left(\sqrt{\pi\gamma} \left(1 - \frac{D}{D_{50}} \right) \right) \right\} \quad (2.11)$$

mit der Fehlerfunktion $\operatorname{erf}()$ und die Logitfunktion [151]:

$$P_B = \left(1 + \left(\frac{D_{50}}{D} \right)^{4\gamma} \right)^{-1} \quad (2.12)$$

verwendet. Im Gegensatz zur Poisson-Verteilung, die auf dem statistischen Modell der Zelltötung basiert, sind die Gleichungen 2.11 und 2.12 aus phänomenologischen Ansätze entstanden. Ihr wesentlicher Vorteil liegt in deren leichteren mathematischen Handhabung. Bei der Anwendung der Dosiswirkung mit inhomogenen Dosisverteilungen sollte jedoch der Poissonansatz bevorzugt werden.

Gleichung 2.8 beruht auf dem einfachen Treffermodell und berücksichtigt Reparaturmechanismen der Zellen, die für das zeitliche Verhalten und die Fraktionierung sehr entscheidend sind. Zur Vereinfachung bei der Optimierung können diese Effekte vernachlässigt werden und man erhält damit folgenden Ausdruck:

$$P_B = e^{-N_0 e^{-\alpha D}} \quad (2.13)$$

In den Gleichungen 2.8 bzw. 2.13, 2.11 und 2.12 steckt die Annahme, dass der Tumor bezüglich Zelldichte und Strahlensensibilität homogen ist. Des Weiteren wird der Tumor mit einer homogenen Dosis D bzw. d bestrahlt. Eine Möglichkeit, bei inhomogener Dosisverteilung P_B zu bestimmen besteht darin, die Dosiswirkung des Tumors als Produkt der Überlebenswahrscheinlichkeiten der Zellen in den einzelnen Untereinheiten zu berechnen:

$$P_B = \prod_{j=1}^n P_j \quad (2.14)$$

Dem liegt die Annahme zugrunde, dass ein Tumor aus unabhängigen Untereinheiten zusammengesetzt ist. Die Gesamtwahrscheinlichkeit bzw. die TCP wird demnach von den Elementen mit der kleinsten Kontrollwahrscheinlichkeit bestimmt. Dies sind vor allem die Tumorzellen, die eine hohe Dichte aufweisen oder sehr strahlenresistent sind, oder Untereinheiten, die eine minimale Dosis erhalten. Daraus folgt, dass eine Überdosierung bei gleichzeitiger Unterdosierung im Zielvolumen zu keiner höheren TCP führen würde.

Eine andere Möglichkeit ist die Ermittlung einer sogenannten effektiven homogenen Dosis, die dieselbe biologische Wirkung wie die inhomogene Dosisverteilung erzeugt. Diese effektive Dosis kann zur TCP-Berechnung verwendet werden. Auf diesem Konzept basiert das von Niemierko eingeführte EUD-Konzept (engl.: equivalent uniform dose) für Tumore [129]. Dabei ist die äquivalente einheitliche Dosis diejenige Dosis, die zur gleichen Zellüberlebensrate führen würde wie die tatsächliche inhomogene Dosisverteilung. Geht man davon aus, dass die Zellüberlebensrate $SF(D)$ exponential von der verabreichten Dosis D abhängt, so ergibt sich:

$$SF(D) = \frac{N}{N_0} = e^{-\frac{D}{D_0}} \quad (2.15)$$

mit der Zellabnahme N . Teilt man das Tumervolumen in n gleiche Subvolumina, so erhält man die mittlere Zellüberlebensrate:

$$SF(\{D_i\}) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n SF(D_i) \quad (2.16)$$

Im Falle einer inhomogenen Dosisverteilung wird die EUD durch die Forderung der gleichen Überlebensrate folgendermaßen definiert:

$$SF(EUD) \equiv SF(\{D_i\}) \Rightarrow e^{-\frac{EUD}{D_0}} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n e^{-\frac{D_i}{D_0}} \quad (2.17)$$

Daraus lässt sich EUD bestimmen:

$$EUD = -D_0 \ln \left[\frac{1}{n} \sum_{i=1}^n e^{-\frac{D_i}{D_0}} \right] \quad (2.18)$$

mit $D_0 = 1/\alpha$. Der einzige strahlenbiologische Parameter ist D_0 . Er stellt die Dosis dar, bei der die Zellanzahl auf $1/e$ reduziert wurde. Bei sehr homogenen Dosisverteilungen nähert sich EUD der mittleren Dosis und bei sehr inhomogenen Dosisverteilungen der minimalen Dosis an.

2.3.2.2 NTCP Modelle

Prinzipiell lässt sich die Komplikationswahrscheinlichkeit für das Normalgewebe mit den gleichen Modellen wie P_B ermitteln. Der wesentliche Unterschied gegenüber Tumorgewebe

liegt in der anderen strukturellen Organisation der FSUs. So nimmt man an, dass ein Tumor in parallelen Strukturen organisiert ist und somit eine vollständige Bestrahlung all seiner klonogenen Zellen vorausgesetzt wird. Die FSUs des Normalgewebes können jedoch neben parallelen Strukturen auch serielle oder eine Vernetzung aus parallelen und seriellen Untereinheiten aufweisen [59, 170]. Die Art der FSU-Struktur ist für den Dosisseffekt des Gewebes ausschlaggebend, wie sich dies etwa beim Volumeneffekt zeigt. Um folglich die Schädigung eines Organs zu bestimmen, ist es wichtig, die funktionelle Struktur des Organs zu kennen.

Die meisten radiobiologischen Modelle für Normalgewebe basieren auf Zellüberlebensfunktionen mit einem Potenzgesetzansatz, wie z. B. das relative Seriellitätsmodell von Källman et al. [77]. Die P_I lautet in diesem Modell [1, 32, 77, 119]:

$$P_I(D, V) = \left[1 - (1 - P_I(D, V_{ref})^s)^{V/V_{ref}} \right]^{1/s} \quad (2.19)$$

Die Dosiswirkung des Normalgewebes bei inhomogener Dosisverteilung ist durch folgende Gleichung gegeben:

$$P_I(\vec{D}, \vec{V}) = \left[1 - \prod_{i=1}^M (1 - P(D_i, V_{ref})^s)^{\Delta v_i} \right]^{1/s} \quad (2.20)$$

mit dem fraktional bestrahlten Subvolumen $\Delta v_i (= \Delta V_i/V_{ref})$ eines Organs in Bezug zu dessen Referenzvolumen V_{ref} , für das die Werte von D_{50} und γ bestimmt werden, und dem relativen Seriellitätsparameter s , der die interne Struktur des Organs charakterisiert. $P(D_i, V_{ref})$ ist die Dosisantwort des Organs mit dem Referenzvolumen V_{ref} und der deponierten Dosis D_i im FSU i , die mit Hilfe des linear-quadratischen Poissonmodells (Gleichung 2.8) ermittelt wird. M ist die Gesamtanzahl aller Voxel des Organs. Normalerweise betrachtet man das gesamte Volumen eines gesunden Organs als Referenzvolumen.

Organe mit einer seriellen FSU-Vernetzung, wie z. B. das Rückenmark mit einer minimalen Volumenabhängigkeit, besitzen eine relative Seriellität von fast eins. Organe mit einer parallelen Struktur und stark ausgeprägten Volumeneffekt erhalten eine relative Seriellität von fast null ($s \approx 0$), wie etwa Lunge oder Leber.

Der relativen Seriellität sehr ähnliche Modelle sind das „kritische Element“-Modell [10, 125], welches vor allem seriell organisierte Strukturen beschreibt, und das „kritische Volumen“-Modell [126], das bei parallelen Organstrukturen angewandt wird.

Beim „kritischen Element“-Modell erhält s die relative Seriellität eins. Gleichung 2.19 vereinfacht sich damit zu:

$$P_I(D, V) = 1 - (1 - P_I(D, V_{ref}))^{V/V_{ref}} \quad (2.21)$$

Das „kritische Element“-Modell, enthält die folgenden Annahmen:

- alle Elemente eines Organs sind identisch
- die Dosiswirkung verschiedener Elemente korrelieren nicht miteinander
- jedes Element eines Organs ist kritisch, d. h. eine Komplikation wird ausgelöst, falls mindestens ein Element geschädigt ist.

Die Wahrscheinlichkeit beim „kritische Volumen“-Modell, dass mehr als eine bestimmte Anzahl von FSUs abgetötet wird und damit es zur Schädigung der Organfunktion kommt, basiert in diesem Modell auf einem binomial-statistischen Formalismus.

Neben diesen Modellen gibt es eine Reihe von phänomenologischen Modellansätzen, die nicht auf der Statistik der Zellüberlebensrate (mikroskopische Betrachtungsweise) aufbauen, sondern auf der makroskopischen Organdosiswirkung, wie z. B. das Lyman-Kutcher Modell, das „parallel Architektur“-Modell und das Klepper-Klimanov-Modell [82].

Das Modell von Lyman-Kutcher findet eine sehr breite Anwendung [37, 84, 86, 104, 119, 128] und basiert auf der Probitfunktion (Fehlerfunktion). Wohingegen das „parallel Architektur“-Modell die Wahrscheinlichkeit einer Schädigung mit der Logitfunktion bestimmt [69, 70].

Das Klepper-Klimanov-Modell berechnet die P_I mit einer modifizierten Weibull-Funktion:

$$P_I(D, V) = 1 - \exp \left[- \left(\frac{DV^b}{A_1} \right)^{A_2} \right] \quad (2.22)$$

Die Parameter A_1 , A_2 und b erhält man aus klinischen Daten.

Ein anderer Weg, um zu einer Wertung des Risikos für ein inhomogen bestrahltes Organ zu gelangen, geht über die Auswertung des zugehörigen DVHs. So führte Lyman [103] bzw. Lyman und Wolbarst [104, 105] die Methode der effektiven Dosis ein und Kutcher und Burman die effektive Volumen-Methode [84].

2.4 Optimierungsmethoden in der inversen Bestrahlungsplanung

Bei der inversen Bestrahlungsplanung gibt es auf Grund der großen Anzahl an Bestrahlungsparametern sehr viele Freiheitsgrade. Im Allgemeinen müssen die folgenden Parameter festgelegt werden:

- Bestrahlungsmodalität: Photonen, Elektronen, Protonen und Energie
- Felderanzahl
- Bestrahlungsrichtung
- Strahlgewichte
- fluenzmodulierte Strahlprofile.

Einige dieser Parameter wie die Strahlenart und Energie sind bereits durch die vorhandenen Bestrahlungsgeräte zur Durchführung der IMRT gegeben. In der Regel bleibt aber immer noch eine enorme Parameterauswahl, die eine sehr flexible Planung erlaubt. Man könnte dazu neigen, dass mit Hilfe von Computern eine Lösung des Optimierungsproblems in seiner allgemeinsten Formulierung aufzufinden ist. Der riesige Suchraum, der aus der großen Zahl von Freiheitsgraden resultiert, macht solch eine Herangehensweise allerdings undurchführbar. Aus diesem Grund wird bereits vor der inversen Planung der Suchraum durch intuitive Bestimmung einiger geometrischer und physikalischer Parameter reduziert. In der Regel sind dies die Feldanzahl und die Bestrahlungsrichtungen, die allerdings von einigen Gruppen mitoptimiert wurden [26, 87, 111, 158]. Trotz dieser Einschränkungen des Suchraums stellt die Suche der Lösung der inversen Planung ein großes Optimierungsproblem dar. So ergeben sich z. B. bei einer Bestrahlung eines 9 Felder Plans mit 26×26 Modulationseinheiten 6084 Freiheitsgrade. Bei der unrealistischen Annahme von nur 2 Fluenzniveaus würde eine vollständige Suche 2^{6084} verschiedene Bestrahlungskonfigurationen prüfen müssen. Dies zeigt, dass, selbst bei sehr starker Vereinfachung das inverse Bestrahlungsplanungsproblem in den seltensten Fällen analytisch gelöst werden kann [31, 41]. Es müssen mathematische Verfahren eingesetzt werden, die anhand der Definition der Zielfunktion bzw. Formulierung der Zielkriterien den optimalen Bestrahlungsparametersatz bestimmen.

Die Optimierung der Bestrahlungsrichtung ist seit langem ein viel diskutiertes Thema [26, 156, 158, 167]. Fast alle Planungssysteme behandeln die Einstrahlrichtungen bei der inversen Planung als festen Parameter, der nicht mitoptimiert wird. Viele Autoren sind der Meinung, dass man ab 6 oder 7 koplanaren Feldern mit einer Richtungsoptimierung keine nennenswerten Verbesserungen erzielen kann [29, 158]. Allerdings ergaben neuere Untersuchungen, dass Algorithmen mit einer Richtungsoptimierung von nur 4 bis 6 auch nicht-koplanarer Felder bessere Ergebnisse liefern können als bezüglich der Einstrahlrichtung nichtoptimierte koplanare mit 7 bis 9 Feldern [111].

Die am häufigsten verwendeten Optimierungsverfahren sind iterativ. D.h. man beginnt mit einer Startkonfiguration für die Strahlprofile, die dann Schritt für Schritt modifiziert werden, bis ein Optimum gefunden wird. In jedem Iterationsschritt wird mit veränderten Profilen eine neue Dosisverteilung und damit die Zielfunktion neu berechnet. Je nach Optimierungsalgorithmus schwanken die Iterationen zwischen 50 und 100 bis zu einigen 1000 mit entsprechender Konsequenz für die Rechenzeiten.

Die in der inversen Bestrahlungsplanung verwendeten mathematischen Optimierungsverfahren können in deterministische und stochastische Kategorien eingeteilt werden. Zu den deterministischen Verfahren zählt das Gradientenverfahren [24, 33, 63], welches mit zu den schnellsten gehört und sehr weit verbreitet ist, sowie das von Llacer [98] entwickelte DPL-Verfahren (dynamically penelized likelihood). Zur Gruppe der stochastischen Optimierungsverfahren gehören genetische Algorithmen [88, 176] und Simulated Annealing [164, 168], welches auf einer Monte-Carlo-Methode basiert.

Im Allgemeinen ist die Wahl der Optimierungsmethode problemspezifisch, d. h. die Eigenschaften bzw. das Aussehen des Suchraums wird von der Formulierung der Zielfunktion bestimmt. Trägt man den Wert der Zielfunktion (engl.: score function), der als Energie des Systems betrachtet werden kann, gegen die Fluenzkonfigurationen auf, so erhält man den Lösungsraum, der eine Energielandschaft des zu optimierenden Systems darstellt, durch die man sich mit Hilfe des Suchverfahrens bewegt, um das globale Optimum aufzufinden.

Da der Suchraum, bedingt durch den hohen Freiheitsgrad, sehr groß ist, ist die Struktur seiner Hyperflächen nur schwer bestimmbar. Zur Untersuchung neuer Optimierungsproblemklassen, die durch Zielfunktionen festgelegt sind, sollten verschiedene Optimierungsverfahren angewandt werden.

2.4.1 Deterministische Algorithmen

Unter deterministischen Verfahren versteht man Algorithmen, bei denen die Modifikation der Strahlprofile in jedem Iterationsschritt durch Regeln vorbestimmt ist. Der in der inversen IMRT Planung bekannteste und am häufigsten benutzte Algorithmus ist die Gradiententechnik, die in allen kommerziellen Planungssystemen zu finden ist.

2.4.1.1 Gradientenverfahren

Das Gradientenverfahren wird in vielen Gebieten erfolgreich für die Optimierung von multi-dimensionalen Funktionen eingesetzt. Bei dieser iterativen Methode muss in jedem Schritt entschieden werden, in welche Richtung und mit welcher Schrittweite man sich dem Optimum der Zielfunktion nähert. Die Schrittweite und die Art der Veränderung, die entsprechend einer Gradientenregel bestimmt werden, soll die größtmögliche Verbesserung ergeben, was auch als steepest Descent bezeichnet wird. Die Methodik der Richtungsfindung und der Schrittweitemittlung bestimmen im Wesentlichen die Eignung und Qualität eines Gradientenalgorithmus für die inverse Planung. Die Suche nach einer Verbesserung findet in der lokalen Umgebung der aktuellen Konfiguration statt.

Die Vorteile der Gradientenverfahren sind zum einen eine große Flexibilität bezüglich der zu optimierenden Zielfunktion, so können damit physikalische [24, 28, 55, 157] und biologische Zielfunktionen [11, 77, 163] optimiert werden, und zum anderen die relativ

kurzen Rechenzeiten bis zum Auffinden eines Minimums. Gradientenverfahren können jedoch in lokalen Minima hängen bleiben und so fehlerhafte bzw. nichtoptimale Lösungen liefern. Existieren lokale Minimas, ist es zudem von der ausgewählten Startkonfiguration abhängig, ob man in einem lokalen Minimum stecken bleibt. Gradientenverfahren besitzen keine Möglichkeit, einem erreichten lokalen Minimum wieder zu entfliehen.

Es stellt sich deshalb die Frage, wie festgestellt werden kann, welche Struktur der Suchraum besitzt, bzw. ob das gefundene Minimum lokal oder global ist. Für einfache physikalische Zielfunktionen wie die der kleinsten quadratischen Abweichung und Dosisminimum- und Dosismaximum-Randbedingungen konnte gezeigt werden, dass keine lokalen Minimas existieren [24, 43]. Bei physikalischer Optimierung mit DV-Randbedingungen wurde gezeigt, dass lokale Minimas entstehen [43]. Bei den meisten inversen Planungssystemen mit Gradientenalgorithmen wird akzeptiert, dass man nur lokale Minimas findet. Man vermutet, dass der Suchraum sehr viele Lösungen beinhaltet, die alle beinahe äquivalent sind und sich nur in geringen Werten der Zielfunktion unterscheiden. Bei der Verwendung physikalischer Zielfunktionen mit implizierter Richtungsoptimierung der Strahlfelder sowie biologischer Zielfunktionen, die im Allgemeinen eine wesentlich kompliziertere Form haben, wird die Existenz lokaler Minimas angenommen.

2.4.1.2 Maximale Entropie

Bei komplexen Zielfunktionen können viele Lösungen mit ähnlicher Plangüte auftreten und im Suchraum stark modulierte Hyperflächen aufweisen. Hier bieten sich Glättungsverfahren an, um die Anzahl der Optima im Suchraum zu verkleinern. Dieses Verfahren nutzt die Methode der Maximalen Entropie (maximale Glättung) aus [147]. Die Implementierung ähnelt dem Gradientenverfahren mit dem Unterschied, dass Profile nicht additiv sondern multiplikativ korrigiert werden. Dies hat gegenüber der Gradiententechnik den Vorteil, dass keine negativen Korrekturfaktoren entstehen. Das Problem negativer Fluenzen tritt hier nicht auf.

2.4.1.3 Lineare und quadratische Programmierung

Algorithmen zur linearen Optimierung sind wegen ihrer hohen Effizienz bei Planungsproblemen wie z. B. in Bereichen der Betriebswirtschaft weit verbreitet. Der bekannteste ist der Simplex-Algorithmus [22]. Lineare bzw. quadratische Programmierungsalgorithmen sind in ihrer Anwendung auf Optimierungsprobleme mit linearen bzw. quadratischen Zielfunktionen und Randbedingungen limitiert. So besteht die lineare Optimierung aus der Suche nach einem Minimum bzw. Maximum einer gegebenen linearen Zielfunktion in einem durch lineare Constraints begrenzten Lösungsraum. Die Randbedingungen werden dabei als Gleichungen gegeben und können in Matrixform ausgedrückt werden. Die prinzipielle Funktionsweise linearer und quadratischer Programmierung in der Radiotherapie konnte durch einige Anwendungen nachgewiesen werden [60, 122, 140, 153].

Im Gegensatz zum Gradientenverfahren erhält man mit diesem Verfahren immer ein globales Optimum, auch bei Existenz von vielen lokalen Minima unter der Voraussetzung, dass eine Lösung des Problems möglich ist. Bereits bei Nichterfüllung einer Randbedingung, wie z. B. einer Dosissschranke, kann jedoch keine Lösung angegeben werden. Allerdings wird im Gegensatz zur Gradientenmethode die Einhaltung aller Randbedingungen bei vorhandener Lösung garantiert. Die Einschränkung auf lineare bzw. quadratische Zielfunktionen und Constraints schließt allerdings komplexere Formulierungen, die wie es z. B. biologische Modelle erfordern, komplett aus.

2.4.2 Stochastische Algorithmen

Die stochastischen Optimierungsverfahren unterscheiden sich von den deterministischen durch die zufällig ausgewählte neue Fluenzkonfiguration beim Suchprozess. Diese wird akzeptiert, falls sie besser als die letzte Lösung oder zumindest gleich gut ist. Dazu zählt man die Verfahren Simulated Annealing [80], Treshold Accepting [45] und der Great Deluge Algorithmus [44], die auch Verschlechterungen erlauben. Während Simulated Annealing und verwandten Algorithmen wie Treshold Accepting und Great Deluge gemeinsam ist, dass eine neue Konfiguration aus der aktuellen generiert wird, benutzen genetische Algorithmen eine große Menge von Konfigurationen im Sinne von Individuen einer oder mehrerer Populationen.

2.4.2.1 Simulated Annealing

Simulated Annealing ist der klassische stochastische Algorithmus in der Physik, um Zustände niedriger Energie für komplexe Probleme zu finden, für die keine analytischen Verfahren existieren. So haben sich Monte-Carlo-Methoden und darunter insbesondere Simulated Annealing als unentbehrliches Werkzeug bei der Untersuchung der Spingläser herausgestellt [113]. Das Spinglas-Verhalten, das durch das Konkurrieren von ferro- und antiferromagnetischer Wechselwirkung gekennzeichnet ist, wurde durch die Erhöhung von Eisenatomen in Goldkristallen entdeckt. Dieses Spinglas-Verhalten wurde inzwischen nicht nur bei Gold-Eisen-Legierungen, sondern bei einer Vielzahl von Materialien gefunden: Metalle, Halbleiter und Isolatoren [113].

Aufgrund der großen Flexibilität von Simulated Annealing wurde es schon sehr früh zur Lösung von Optimierungsproblemen nichtphysikalischer Systeme eingesetzt, wie das Problem des Handlungsreisenden, Tourenplanungen, Bohrlochproblem etc. [121].

Das Übertragen physikalischer Systeme auf Optimierungsprobleme der realen Welt, weist trotz erheblich unterschiedlicher Problemstellungen beim genaueren Betrachten doch große Gemeinsamkeiten auf. So geht es bei der Simulation physikalischer Systeme häufig um die Suche nach dem Grundzustand, d. h. dem Minimum in einer komplexen Hamiltonfunktion. Bei der Optimierung besteht das Problem im Auffinden des globalen Minimums

einer komplexen Kosten- oder Zielfunktion. Dies soll analog zur Abkühlung eines physikalischen Systems gefunden werden, denn durch die Einführung einer „Temperatur“, die von anfänglich hohen Werten auf Null gesenkt wird, lässt sich das zu optimierende System von einem energiereichen, ungeordneten in einen möglichst energiearmen, geordneten Zustand überführen.

Bei der Verwendung von Simulated Annealing in der inversen Bestrahlungsplanung werden mit Hilfe von Zufallsgeneratoren ausgehend von einer Startkonfiguration neue Konfigurationen erzeugt. Ergibt die gewürfelte neue Konfiguration einen niedrigeren Energiezustand bzw. einen verbesserten Wert der Zielfunktion, so wird dieser grundsätzlich akzeptiert. Bei einer Verschlechterung des Bestrahlungsplans kann die neue Konfiguration mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit, die von der Systemtemperatur abhängt, ebenfalls übernommen werden. Diese Vorgehensweise ermöglicht das Herausspringen oder Herausklettern aus einem lokalen Minimum, was bei den deterministischen Optimierungsmethoden nicht erlaubt ist. Je höher die Temperatur ist, desto höher ist auch die Akzeptanzrate schlechterer Zustände.

Zu Beginn der Optimierung befindet man sich bei einer hohen Temperatur und fast alle Konfigurationsänderungen werden akzeptiert. Dies führt zu sehr großen Sprüngen im Suchraum bzw. in der Energielandschaft. Mit dem Abkühlen des Systems sinkt die Akzeptanzrate und die Schrittweiten werden kleiner. Am Ende des Iterationsprozesses, also bei sehr niedrigen Temperaturen gibt es keine Möglichkeit mehr aus einem Tal herauszukommen. Entscheidend, ob man sich in der Umgebung des globalen Minimums befindet, ist das ausgewählte Abkühlschema. Kühlt man sehr langsam ab, so erhöht sich die Anzahl der Iterationen und damit die Rechenzeit unnötig. Kühlt man zu schnell ab, so besteht die Gefahr, dass man in der Umgebung eines lokalen Minimums gefangen bleibt und das globale Minimum nicht mehr findet.

Im Vergleich zu den deterministischen Algorithmen ist Simulated Annealing sehr langsam. Dies liegt an dem rechenzeitaufwendigen zufälligen Durchlaufen des Suchraums bei dem sehr viele Konfigurationen wieder verworfen werden. Allerdings kann damit das globale Minimum ermittelt werden. Ein weiterer Vorteil ist die große Flexibilität bezüglich der Formulierung einer Zielfunktion.

Es gibt mehrere Simulated Annealing Implementationen auf dem Gebiet der inversen Bestrahlungsplanung [141]. Allerdings beschränken sie sich auf Anwendungen in der 3DCRT. Webb et al. veröffentlichten als erste Gruppe eine Reihe von Arbeiten [164, 166, 167], die 2D- und 3D-Planung mit der Optimierung von Strahlgewichten bis hin zur Optimierung von Multi-Leaf-Kollimatorenpositionierungen enthielten. Morrill et al. [123] und Mohan et al. [116] verfeinerten die Strahlgewichtsoptimierung mit Randbedingungen wie Dosis-basierte Constraints. Bortfeld und Schlegel [25] und Stein et al. [158] verwendeten Simulated Annealing zur Optimierung der Einstrahlrichtungen und Gewichte der fluenzmodulierten Strahlenfelder. Zur Untersuchung des Lösungsraums auf lokale Minima wurde Simulated Annealing von verschiedenen Gruppen verwendet [75, 99].

2.4.2.2 Genetische Verfahren

Genetische Algorithmen simulieren den natürlichen Prozess der Evolution [61]. Sie benutzen neben der zufälligen Veränderung der Konfigurationen Individuen einer oder mehrerer Populationen, hauptsächlich verschiedene Arten von Crossover-Operationen, die Kinder- und Elternkonfigurationen erzeugen, während Evolutionsstrategien sich auf Mutationen konzentrieren, die ein Mitglied der Population verändern. Nach dem Darwinschen Prinzip des „survival of the fittest“ überleben nur die Individuen mit höherer Fitness, also mit niedrigerer Energie. Die besten Individuen werden verstärkt zur Fortpflanzung herangezogen.

Die wenigen Implementationen genetischer Algorithmen konzentrieren sich wie auch bei Simulated Annealing meist auf die Optimierung der Gewichte von unmodulierten Feldern oder Feldern mit Keilfiltern [88, 162]. Jedoch sind sie ebenso wie Simulated Annealing sehr rechenzeitaufwendig, suchen globale Minimas und bieten bezüglich der Zielfunktion eine große Flexibilität.

Kapitel 3

Material und Methoden

3.1 Das inverse Planungssystem IKO

Wie bei der Vorwärtsplanung bilden die Patientendaten in Form des dreidimensionalen Bilddatensatzes der Planungs-CT-Studie die Basis der inversen Planung. Zum einen sind in den Hounsfieldwerten des CTs indirekt die Dichteinformationen für die Dosisberechnung enthalten und zum anderen dient die CT-Studie als Grundlage zur Erstellung des Planungszielvolumens und der Festlegung der räumlichen Ausdehnung der zu schonenden Risikoorgane. Aufgrund der präzisen 3D-Bestrahlungsplanung und komplexer Bestrahlungstechniken sind die Ansprüche an die Zielvolumendefinition enorm gestiegen. So finden zunehmend genauere dreidimensionale diagnostische Bildgebungsverfahren wie MRT, Ultraschalluntersuchungen oder funktionelle nuklearmedizinische Verfahren wie SPECT und PET Zugang in die Zielvolumendefinition, die eine wesentlich genauere Tumorlokalisierung ermöglichen.

In einem ersten Schritt, der bei IKO extern mit dem kommerziellen TPS TMS 6.1 (Nucletron B.V.) durchgeführt wird, werden die Bilddaten des Patienten konturiert, d.h. die äußeren Umrisse des Patienten sowie des Tumors und der Risikoorgane werden als geometrische Koordinatendaten festgelegt.

Diese Bilddaten und die CT-Studie werden im DICOM-Format (Digital Imaging and Communications in Medicine) in IKO importiert. DICOM-RT ist ein spezieller Standard für die Radiologie, der weltweit gilt. Er wurde nach dem OSI Modell, dem Open System Interconnection Modell, entworfen, welches Kommunikation zwischen heterogenen Systemen erlaubt. Mit ihm können Bilder und Daten von unterschiedlichen bildgebenden und bildverarbeitenden Geräten untereinander ausgetauscht werden.

Neben dem Tumorzielvolumen muss der Strahlentherapeut weitere medizinische Parameter für die inverse Planung vorgeben. Dazu gehören die gewünschte Gesamtdosis im Tumor und deren Fraktionierungsschema, die maximalen Toleranzdosiswerte in den Risikostrukturen und die relative Wichtigkeit der individuellen Anforderungen. Der Strahlentherapeut

legt damit fest, ob die Therapie palliativ oder kurativ erfolgen soll.

Die physikalischen Parameter werden dann direkt vom Planer bzw. Physiker festgelegt. Dazu zählen :

- geometrische Größen:
 - Auflösung des Berechnungsvolumens
 - Anzahl und Richtung der Bestrahlungsfelder
 - Feldabmessungen der Bestrahlungsfelder
 - Auflösung der zweidimensionalen Fluenzmatrix
- Optimierungskriterien:
 - physikalische oder biologische Zielfunktion
 - Dosisvorgaben
 - strahlenbiologische Parameter
 - Gewichtungsfaktoren
 - Constraints

Die geometrischen Größen müssen dem Optimierungsproblem entsprechend angepasst werden. Dabei muss z. B. bei der Auflösung des Berechnungsvolumens ein sinnvoller Kompromiss zwischen der Berechnungsdauer und der gewünschten Genauigkeit geschlossen werden, da bei einer feineren Auflösung sich die Zahl der freien Parameter des Optimierungsproblems erheblich ändert. Die Auflösung der zweidimensionalen Fluenzmatrix hingegen wird mehr oder weniger vom verwendeten Multileafkollimator und der Modulationstechnik (dynamisch oder Step-and-Shoot) bestimmt. So ist die Modulationsmatrix in einer Richtung durch die Leafbreite beschränkt und in der anderen Richtung bei Step-and-Shoot durch die Vorgabe des von der Doseengine erlaubten kleinsten Segments, das noch vom Planungssystem mit einer ausreichenden Genauigkeit berechnet werden kann.

Die Optimierungskriterien bilden das Hauptinstrumentarium, mit denen das Ergebnis der inversen Planung gesteuert wird. Sie richten sich zum einen nach den Vorgaben des Strahlentherapeuten und zum anderen nach Empfehlungen wie z. B. die des ICRU- Reports 50 [67], Klassenlösungen und Erfahrungswerten des Physikers. Nach der Festlegung des Beamsetups (Anzahl und Richtung) und der Optimierungsparameter kann der Optimierungsprozess gestartet werden.

Die optimierten Fluenzprofile müssen anschließend zur Realisation der fluenzmodulierten Felder, die an der Klinik für Strahlentherapie des Uniklinikums der Universität Regensburg mit der Step-and-Shoot-Methode durchgeführt wird, segmentiert werden. Der Datentransfer zum externen Segmentierungsprogramm IMFAST (Siemens) erfolgt wiederum mit Hilfe des DICOM-RT-Formates. Die erzeugten Bestrahlungssegmente könnten direkt

zu den Bestrahlungseinrichtungen transferiert werden. Sie werden allerdings per DICOM-RT in IKO reimportiert und es erfolgt eine MC-Vorwärtsberechnung des endgültigen Bestrahlungsplans. Der beschriebene Planungsprozess ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

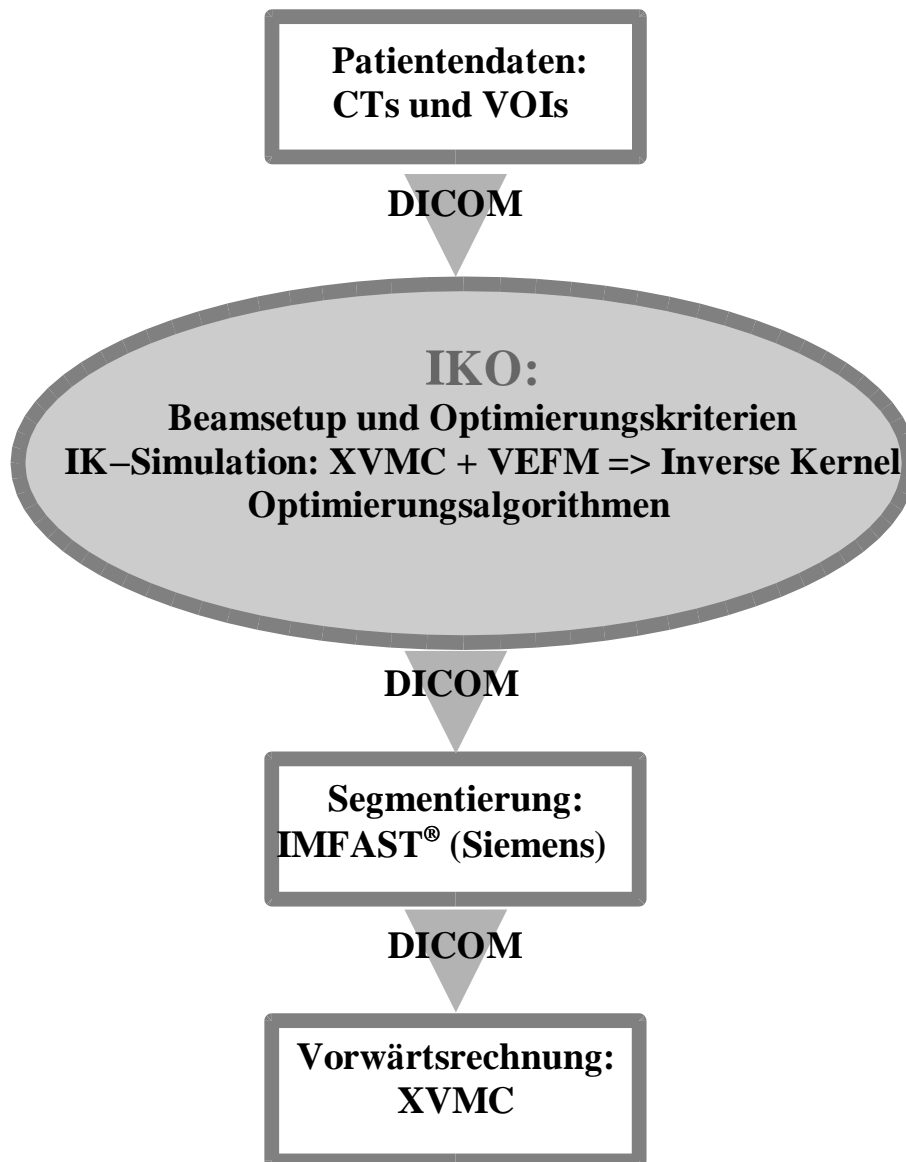


Abbildung 3.1: Flussdiagramm einer inversen Planung mit IKO

Die interne Struktur von IKO (siehe Abbildung 3.2) teilt sich in drei Bereiche auf:

- IK-Simulation
- Searchengine
- Doseengine

Im Preprozess der IK-Simulation wird mit dem Monte-Carlo-Code XVMC und mit

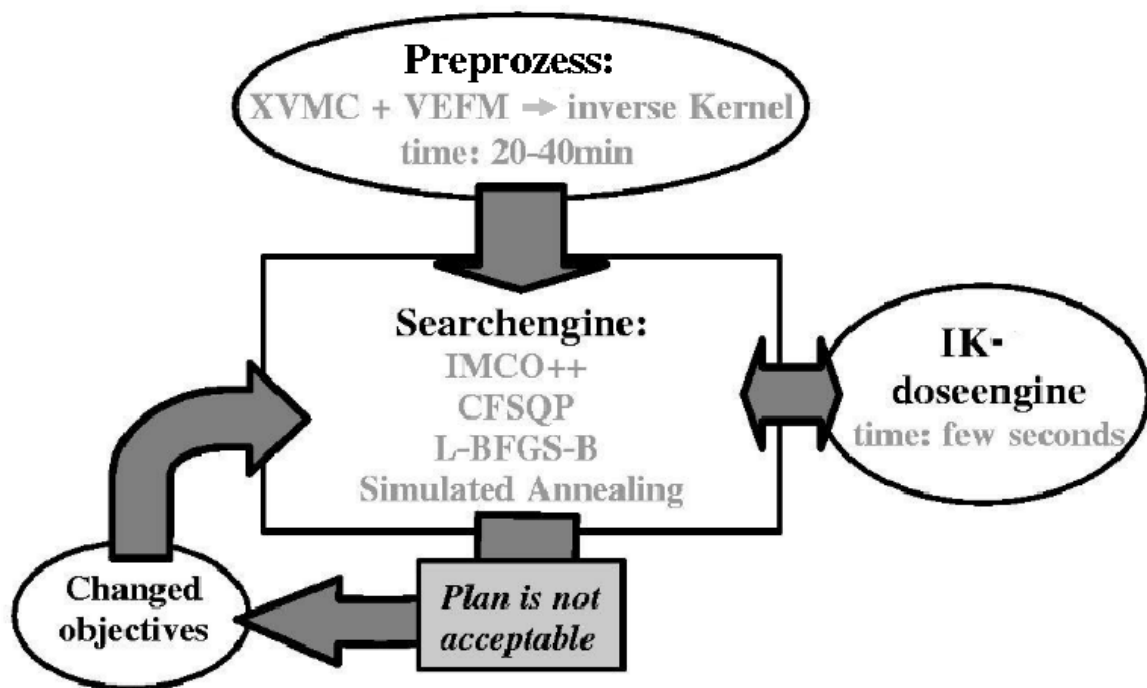


Abbildung 3.2: Das IKO-Konzept, interne Struktur und Optimierungsprozess

dem Beschleunigerkopfmodell VEFM die sogenannten inversen Kernel (IK) (siehe Kapitel 3.2.1) berechnet. Diese werden in speicherplatzreduzierende binären Baumstrukturen abgespeichert. Für die Optimierung stehen in IKO vier verschiedene Algorithmen zur Verfügung. Neben dem nicht-iterativen *IMCO++* Code [57] und zweier Gradientenverfahren (CFSQP [90] und L-BFGS-B[178]) wurde mit einem Simulated Annealing Algorithmus zusätzlich ein stochastisches Verfahren implementiert. Die Wahl einer Optimierungsmethode erfolgt durch den Planer.

Als Dosisberechnungsalgorithmus dient die IK-Doseengine, die mit den sehr präzisen inversen Kernels in jedem Optimierungsschritt durchgeführt wird. Die Monte-Carlo-basierte Dosisberechnung ist eine entscheidende Verbesserung gegenüber konventionellen Planungssystemen, die Pencil-Beam-Konvolution- oder Superpositionsverfahren verwenden [28, 65, 146]. Deren entscheidender Nachteil liegt in deren beschränkte, näherungsbedingte Genauigkeit in Gebieten, in denen kein Sekundärelektronengleichgewicht herrscht. Dies ist etwa im Grenzschichtbereich von Gewebeinhomogenitäten wie z. B. im HNO-Bereich oder in der Lunge und bei großer Krümmung der Außenkontur oder im Bereich des Aufbaueffektes der Fall. Durch Kompensation von Ungenauigkeiten in der Dosisverteilungsberechnung durch den Fluenzoptimierungsprozess ergibt sich neben dem systematischen Fehler der Konvergenzfehler [71, 89]. Sowohl in der 3D-Konformationstherapie wie auch in der IMRT ist eine Doseengine mit sehr hoher Genauigkeit wünschenswert. Die IMRT bietet jedoch gegenüber der 3DCRT eine gezielte Schonung von Risikoorganen und erlaubt damit eine Dosisescalation im Tumor. Beim Einsatz konventioneller Dosisberechnungsal-

gorithmen in der IMRT ist eine Dosisescalation kritisch zu betrachten.

Hier liegt ein wesentlicher Vorteil von IKO, das mit der implementierten MC-Methode das genaueste Dosisberechnungsverfahren verwendet. Die Dosisverteilungsgenauigkeit wird bei Verwendung eines MC-Codes ausschließlich durch die Anzahl der simulierten Photonen bestimmt.

Aufgrund der IK-Doseengine mit den inversen Kernel kann die Optimierung in vergleichbaren Optimierungszeiten wie bei konventionellen Planungssystemen ablaufen. Als zusätzliche Rechenzeit wird nur die Zeit zur Erstellung der inversen Kernel bei der IK-Simulation benötigt. Diese hängt von der Felderanzahl und dem Patientenvolumen ab und beträgt im Durchschnitt 20 bis 40 Minuten. Allerdings erübrigt sich dieser erste Schritt, wenn ein Plan ohne Modifikation des Beamsetups aber mit veränderten Optimierungskriterien ein zweites Mal berechnet wird. Der große Spielraum bei der Festlegung der Zielkriterien für einen Bestrahlungsplan zu Beginn einer Optimierung erfordert in der Regel eine Reihe von Optimierungsdurchläufen, bis ein akzeptabler Plan ermittelt werden kann.

Zudem zeichnet sich IKO durch seine große Flexibilität im Optimierungsprozess aus. So stehen vier verschiedene Optimierungsalgorithmen zur Verfügung und neben rein physikalischen Zielfunktionen können biologische Zielfunktionen formuliert werden.

3.2 Dosisberechnung in IKO: XVMC und IK-Doseengine

Grundsätzlich kann in IKO jede beliebige MC-Doseengine integriert werden. So lag IKO ursprünglich der von Scherer entwickelte MC-Code MMms [150] zugrunde, ehe der MC-Code XVMC mit dem integrierten Beschleunigerkopfmodell VEFM, das an einen Linearbeschleuniger PRIMUS (Siemens) der Strahlentherapie des Uniklinikums der Universität Regensburg angepasst wurde, implementiert wurde. Der anerkannte und sehr schnelle XVMC-Code wird zum einen als Dosisberechnungsalgorithmus bei Vorwärtsplanungen verwendet und zum anderen zur Generierung der inversen Kernel. Bei Vorwärtsberechnungen kann ein bereits erstellter Bestrahlungsplan eines beliebigen TPS, der über die DICOM-RT-Schnittstelle importiert wird, simuliert werden.

Anhand vorgegebener Bestrahlungsdaten wie z. B. Gantrywinkel, Bestrahlungstischposition, Kollimatoreinstellungen oder irregulärer Feldkonturen der Segmente, die mit dem MLC erzeugt werden, werden Photonen und durch Wechselwirkungen mit Materie entstandene Sekundärteilchen verfolgt, bis sie ihre Energie an die Umgebung abgegeben haben.

Die inversen Kernel, die bei der inversen Planung vor dem Optimierungsprozess anhand einer MC-Simulation ermittelt werden, bilden die Grundlage der IK-Doseengine, die sich durch eine hohe Dosisberechnungsgenauigkeit im Vergleich zu kommerziellen Planungssy-

sternalgorithmen auszeichnet, ohne dass wesentlich längere Rechenzeiten in Kauf genommen werden müssen.

3.2.1 IK-Doseengine

Die sogenannten inversen Kernel (IK) geben die Elementarstrahlen (engl.: Beamlets) eines Bestrahlungsfeldes und deren Anteil zur Energiedeposition in ein bestimmtes Volumenelement des Patientenvolumens (Voxel) an. Dies ist anhand einer Skizze und eines simulierten inversen Kernel in Abbildung 3.3 dargestellt. Die Elementarstrahlen werden in der Strahlmodulationsebene (engl.: beam modulation plane, BMP) als sogenannte Bixel diskretisiert.

Ursprünglich wurden die IK in IMCO bzw. in dessen Weiterentwicklung *IMCO*₊₊, einem inversen nicht-iterativen Optimierungsverfahren, angewandt [20, 57]. Die Verwendung der IKs reduziert sich dabei ausschließlich auf das Optimierungsverfahren, bei dem die IKs als Bewertungsfaktoren der Bixel-Dosisbeiträge zur Gesamtdosis eingesetzt werden. Im Detail wird die *IMCO*₊₊-Searchengine im Kapitel 3.4.1.4 beschrieben.

Der prinzipielle Ablauf der Generierung der IKs sieht folgendermaßen aus: Ausgehend von vorgegebenen Bestrahlungsfeldern, die durch Einstrahlungsrichtungen (Gantrywinkel), Feldgrößen und FOA (Fokus-Oberflächen-Abstand), die den Abstand des Fokus zur Patientenoberfläche angibt, festgelegt sind, werden Photonen mit offenen, unmodulierten Strahlprofilen simuliert. Dabei wird die Strahlmodulationsebene in einem Fokus-Targetabstand von 50 cm definiert. Die Diskretisierung der Strahlung in Elementarstrahlen erfolgt in der BMP. Gemäß der bei der Bestrahlung verwendeten IMRT-Technik, wie z. B. Step-and-Shoot mit Multileafkollimatoren mit einer Leafschattenbreite von 1 cm in der Isozentrumsebene bei Siemensbeschleunigern, wird die Auflösung in der BMP entsprechend angepasst. Erfolgt bei der Simulation eines Primärphotons, das anhand der BMP dem Bixel j zugeordnet wird, durch Wechselwirkungen des Photons bzw. eines Sekundärteilchens mit der Materie die Energiedeposition E in dem Voxel i mit der Masse m , so wird dem inversen Kernelement IK_{ij} der Dosisbeitrag $D=E/m$ zugeordnet. Die statistische Genauigkeit der IKs wird folglich durch die Genauigkeit des MC-Dosisberechnungsalgorithmus bestimmt, die nur von der Anzahl der verfolgten Photonen-schicksale abhängig.

Aus der Definition der IKs kann die alternative Formulierung einer MC-basierten Doseengine abgeleitet werden. Die Summation aller IKs eines Bestrahlungsfeldes ergibt die von der MC-Simulation ermittelte Dosisverteilung:

$$D(i) = \sum_j IK_{ij} \quad (3.1)$$

Damit kann das eigentliche Potential der inversen Kernel vollständig ausgeschöpft werden.

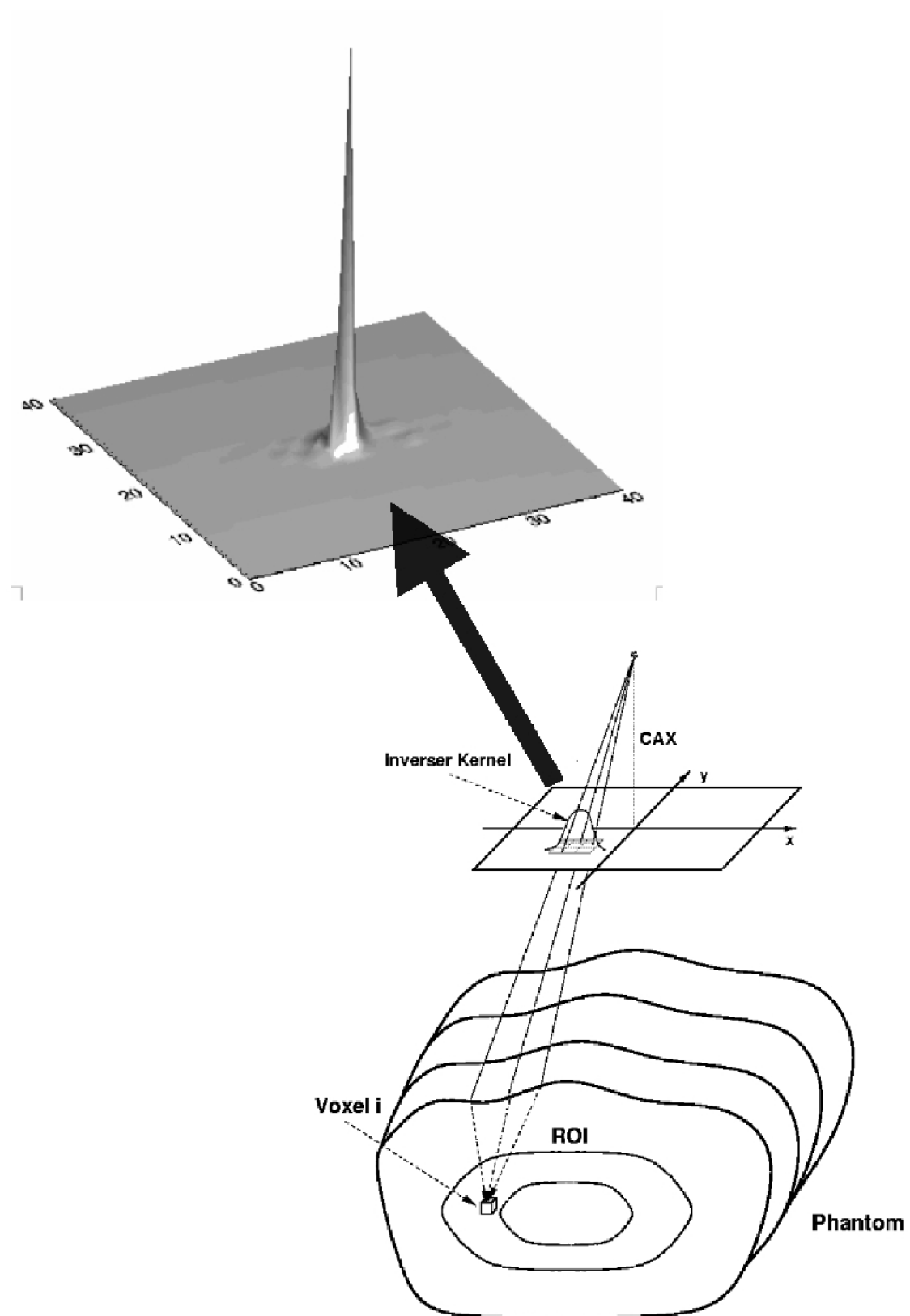


Abbildung 3.3: Simulierter inverser Kernel mit XVMC und schematische Darstellung eines inversen Kernels. Dieser gibt den Anteil der Bixel eines Bestrahlungsfeldes zur Energiedeposition in einem Voxel i an. CAX bezeichnet den Zentralstrahl.

Der in Abbildung 3.3 dargestellte inverse Kernel für einen Photonenstrahl mit 6MV beinhaltet die Dosisbeiträge eines Bestrahlungsfeldes zu einem bestimmten Voxel. Zur Erzeugung aller IKs von nur einem Bestrahlungsfeld muss folglich für jedes Voxel des Patientenvolumens eine IK-Matrix aufgespannt werden. Diese vervielfachen sich zudem mit der Anzahl der Bestrahlungsfelder. Hieraus ist ersichtlich, dass die Anwendung der IK in der Praxis ein Speicherplatzproblem darstellt. Eine alternative Datenstruktur der IK besteht aus vierfach indizierten Feldern, in denen die in ein Voxel deponierte Energie als Wert des Typs float (4 Byte) mit den Angaben Feldnummer bzw. zugehöriger Gantrywinkel und Koordinaten der BMP gespeichert werden. Bei der Optimierung eines 7-Felderplans von typischerweise 10000 Voxel bei einer Voxelauflösung von $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ cm}^3$ sowie einer Modulationsmatrixgröße von 26x26 Bixel erhält man bei der beschriebenen Datenstruktur der IK als vierfach indiziertes Feld einen Speicherbedarf von ca. 470 MByte.

Allerdings ergeben sich bei genauerer Untersuchung der inversen Kernelemente bedingt durch die überwiegende Vorwärtsstreuung der hochenergetischen Teilchen ein räumlich eng begrenzter Peak (siehe Abbildung 3.3). In der Praxis kann somit davon ausgegangen werden, dass der für die inversen Kernel wesentliche Energiebeitrag vom zentralen Bixel und seinen nächsten Nachbarn herrührt. Auf Grund der dünn besetzten Matrizen kann das bekannte Prinzip der Sparse-Matrizen ausgenutzt werden, bei dem nur von Null verschiedene Beiträgen abgespeichert werden. Mit der Struktur der Sparse-Matrizen kann z. B. im Fall des beschriebenen 7-Felderplans der Speicherplatzverbrauch von 450 MByte auf ein Zehntel (45 MByte) reduziert werden. Diese enorme Speicherplatzoptimierung, die in Abbildung 3.4 verdeutlicht wird, ermöglicht erst eine unproblematische Anwendung der IK in der inversen Planung.

Die Erzeugung der IK und deren Verwendung als Doseengine beinhaltet verschiedene Anforderungen an deren Speicherstruktur. So muss bei der Generierung der IK ein dynamischer Speicherbereich vorausgesetzt werden, da nicht feststeht, wieviel Speicher für die IK zu reservieren ist. Zudem ist die IK Erzeugung aufgrund der stochastischen Natur der MC-Simulation, bei der mit Hilfe eines Zufallsgenerators alle Parameter der Primärphotonen bestimmt werden, ein ungeordneter Vorgang. Daraus resultieren rechenzeitintensive Suchdurchläufe, die die abgespeicherte IK-Struktur nach bereits erhaltenen Kernelinformationen abfragen müssen, um ein bestimmtes Element zu finden. Schließlich muss die Speicherstruktur die Eigenschaft besitzen, möglichst effektiv auf die IK zugreifen zu können. Als beste Lösung ergab sich, zwei verschiedene Strukturen einzusetzen. Für die Erzeugung der IKs bot sich die Verwendung Binärer Bäume an und zur Dosisberechnung geordnete Listen.

Die Elemente eines Binären Baumes werden durch sogenannte Knoten gebildet. Dabei enthält jeder Knoten einen Schlüssel, einen Wert und zwei Zeiger auf weitere Knoten. Das Generieren Binärer Bäume läuft prinzipiell folgendermaßen ab. Zunächst wird ein erster Knoten erzeugt. Wird nun ein weiteres Element angefügt, so ist zu entscheiden, an welcher Seite des ersten Knoten dies geschehen soll. Als Grundlage dient hierbei der Schlüssel. Ist der Schlüssel des neuen Elementes größer als der des vorherigen, so wird er

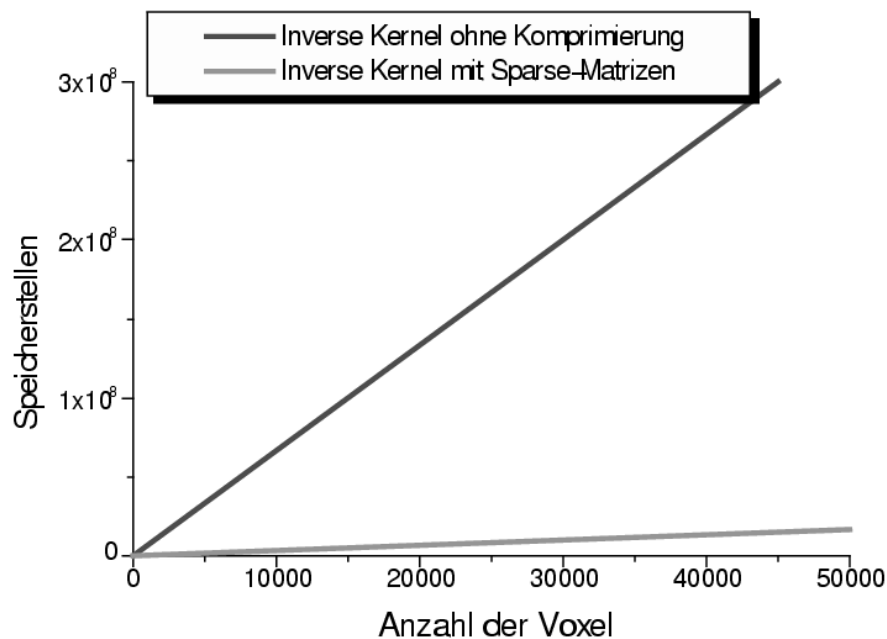


Abbildung 3.4: Vergleich des Speicherbedarfs bei der Abspeicherung der IKs in einem 4-fach indizierten Feld (ohne Komprimierung) und in Sparse-Matrizen.

rechts angefügt. Ist er kleiner, so wird das neue Element links angefügt. Auf diese Art und Weise wird nun bei jedem neuen Element entschieden, an welchem Ende des bisherigen Baums der neue Knoten angehängt werden soll.

Überträgt man das Konzept auf die IK, so ergibt sich folgendes: Der Schlüssel besteht aus den Informationen, welches Bixel zur Dosisakkumulation in welches Voxel beiträgt, also der Angabe des Bestrahlungsfeldes, der Koordinaten des Bixels in der BMP und der Voxelnummer. Als Knotenwert wird die in das Voxel deponierte Dosis übergeben. Kommt es nun bei der MC-Simulation zu einer Energiedeposition, so wird zunächst überprüft, ob die Feldnummer des neuen Elements kleiner oder größer ist. Bei Gleichheit findet der Reihe nach eine entsprechende Überprüfung der Abszisse der BMP, der Ordinate der BMP und des Voxel statt. Gleichheit gilt nur, wenn alle Elemente des Koordinatensatzes gleich sind. In diesem Fall resultiert die Energiedeposition vom gleichen Bixel in das identische Voxel wie die des abgefragten Knotenpunktes. Der alte Wert des Knotenpunktes wird um den zusätzlichen Dosisbeitrag erhöht. Über Ungleichheit entscheidet in der angegebenen Reihenfolge das erste Element des Schlüssels, das nicht gleich ist. Bei kleinerem Schlüssel wird der linke Knoten des linken Zeigers abgefragt, bei größerem der rechte. Der Koordinatensatz des abzuspeichernden Elements wird vom ersten Knoten des Baums ausgehend mit dem Koordinatensatz des aktuellen Knotens verglichen. Falls Ungleichheit vorliegt wird in den entsprechenden Zweig des Baums gesprungen. Dies geschieht so lange, bis entweder das gesuchte Element gefunden wurde oder ein Ende des Baums erreicht wurde.

In diesem Fall liegt kein Koordinatensatz zu diesem Eintrag vor. Es wird an diesem Zweig ein neuer Knotenpunkt erzeugt. In Abbildung 3.5 ist ein solcher Binärer Baum skizziert.

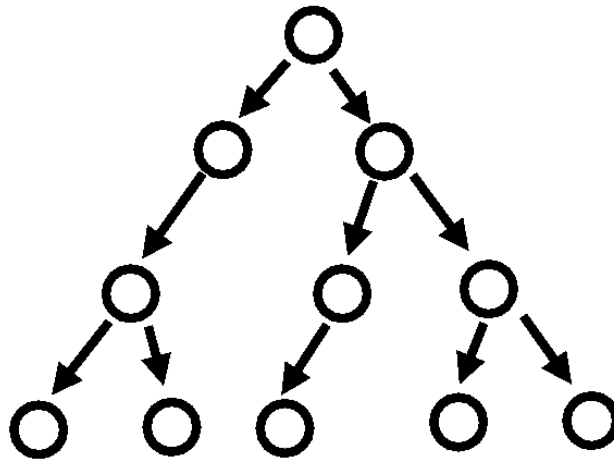


Abbildung 3.5: Beispiel für eine binäre Baumstruktur.

Diese Struktur garantiert, dass nur von Null verschiedene Elemente der IKs gespeichert werden. Ein weiterer großer Vorteil eines Binären Baumes im Vergleich zu anderen speicherplatzoptimierten Verfahren, wie ungeordnete Listen, ist die reduzierte Anzahl an Suchschritten, da bei der Einfügung eines neuen Elements überprüft werden muss, ob ein Element mit dem entsprechenden Koordinatensatz bereits existiert. Bei Binären Baumstrukturen mit n Elementen ergibt sich als Anzahl von Suchschritten etwa $\log_2(n)$. Im Vergleich dazu müßte bei einer ungeordneten Liste mit z. B. 5670000 Elementen, die sich bei Berücksichtigung von 6000 Voxel, 5 Einstrahlrichtungen und ca. 190 Bixel pro IK ergeben würden, die komplette Liste abgefragt werden, falls ein neues Element abgespeichert wird, dessen Knotensatz sich noch nicht in der Liste befindet. Bei einem Binären Baum ergäben sich in diesem Beispiel nur 22 Suchschritte, um festzustellen, dass ein entsprechendes Element noch nicht existiert! Dies gilt allerdings nur, falls der Aufbau eines binären Baums ausgewogen ist und nicht zu einer linearen Liste entartet ist. Da jedoch die Elemente über Zufallszahlen ausgewählt werden, ist eine Entartung der Baumstruktur in eine lineare Liste oder ein Baum mit wenigen Verzweigungen sehr unwahrscheinlich.

Für die Verwendung der IK als Doseengine ergibt sich unmittelbar aus der Baumstruktur, dass die IK ohne großen Aufwand als geordnete Liste ausgegeben werden können. In Abbildung 3.6 ist der prinzipielle Aufbau einer geordneten Liste der IK dargestellt. Zum einen sind alle Bixel, die einen Dosisbeitrag liefern, in einer Liste geordnet. Zum anderen enthält die Liste die Information, wieviele Voxel einen Dosisbeitrag eines Bixels erhalten.

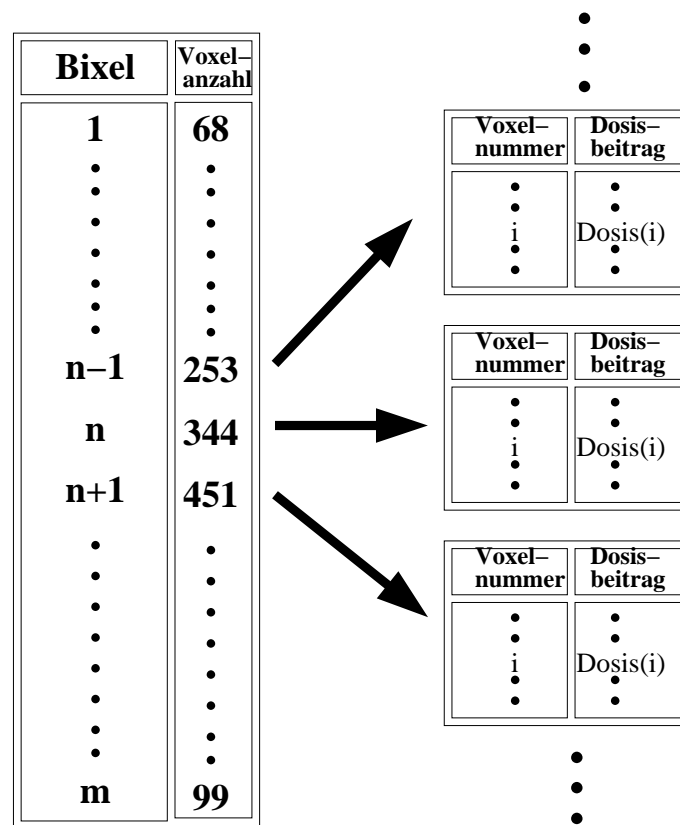


Abbildung 3.6: Aufbau einer geordneten Liste zum schnellen Auslesen der abgespeicherten IK.

Zuletzt existiert für jedes aufgelistete Bixel eine weitere Liste, die die Voxelnummer und den Dosisbeitrag enthält.

Der Vorteil dieser Abspeicherung resultiert aus dem schnelleren Auslesen der generierten IK gegenüber dem der binären Bäume, da die jeweilige Abfrage der Knoten entfällt. Zudem ist ein schnelleres Auffinden der gesamten Dosisbeiträge eines bestimmten Bixels möglich, was z. B. bei stochastischen Optimierungsmethoden wie Simulated Annealing eine Rolle spielt.

Die berechneten IK beschränken sich in der verwendeten IKO-Version auf das Zielvolumen, Risikoorgane und einen um das Zielvolumen erzeugten Sicherheitssaum, der als UT-Margin bezeichnet wird. Der Grund für die Reduzierung auf die genannten Voxelbereiche ist der limitierte Speicherplatz der verwendeten Hardware (Sun Ultra60 mit 640 MB bzw. Linuxcluster).

3.2.2 Der Monte-Carlo-Code XVMC

In der Strahlentherapie ist man allgemein bemüht die weithin anerkannte Genauigkeitsanforderung von etwa 5% an die Dosisbestimmung zu erfüllen [34]. Die Ungenauigkeit

von $\pm 5\%$ setzt sich aus allen Teilunsicherheiten der einzelnen Prozesse einer Strahlenbehandlung zusammen, wie z. B. Dosisberechnung, Lagerungsungenauigkeiten, Monitor-Instabilitäten und Dosimetrie. Trotz modernster Bilgebungsverfahren, computergestützter 3D-Planung und neuesten technischen Entwicklungen zur Verwirklichung konformierender Bestrahlungstechniken wird die Genauigkeitsanforderung im gesamten Bestrahlungsvolumen nur selten erreicht. Um das Kriterium erfüllen zu können, wird für die Dosisberechnung eine Limitierung der Unsicherheit auf höchstens $\pm 2\%$ angestrebt [8].

Doch selbst bei den gebräuchlichsten kommerziellen Planungssystemen müssen Dosisberechnungsungenauigkeiten von 3-4% einkalkuliert werden [8, 34, 47]. Insbesondere in Gebieten ohne Sekundärelektronengleichgewicht, was in Grenzschichtbereichen von Gewebehomogenitäten wie z. B. im HNO-Bereich, in der Lunge oder bei großer Krümmung der Patientenaußenkonturen und im Bereich des Aufbaueffektes auftritt, ist mit noch wesentlich größeren Fehlern bis über 10% zu rechnen [152, 169, 171].

Sowohl in der 3DCRT wie auch in der IMRT ist somit unter den genannten Bedingungen eine Doseengine mit sehr hoher Genauigkeit erstrebenswert. Für eine IMRT-basierte Dosisescalation sollte sie jedoch vorausgesetzt werden. Im Vergleich zu den herkömmlichen Dosisberechnungsmethoden, deren Fehler vor allem durch die Verwendung empirischer oder semi-empirischer Methoden und Näherungen beim lateralen Teilchentransport herrühren, stellt die Monte-Carlo-Methode das vollständigste und präziseste dreidimensionale Dosisberechnungsverfahren dar. Aufgrund ihres Rückgriffs auf die fundamentalen Gesetzmäßigkeiten der Strahlenwechselwirkung mit Materie wird die MC-Methode als „Goldstandard“ der Dosisbestimmung im Patienten angesehen [118] und das Genauigkeitskriterium von 2% kann erreicht werden. Dies gilt allerdings nur, falls die erforderlichen Wirkungsquerschnitte der beteiligten Gewebearten und die Primärfluenz bekannt sind. So würde eine unzureichende Modellierung des Strahlerkopfes zu Abweichungen der simulierten Teilchenfluenz und der realen Teilchenfluenz an der Patientenoberfläche führen, die sich in Dosisberechnungsfehlern im Patienten fortpflanzt.

Die sehr genaue Methode den kompletten Strahlungstransport im Beschleunigerkopf mit Monte-Carlo zu simulieren, wie es z. B. mit dem MC Code BEAM [139] durchgeführt werden kann, stellt ein sehr rechenzeitintensives Verfahren dar und ist somit für die inverse Planung nicht geeignet. Eine andere Methode bilden virtuelle Kopffmodelle, die auf analytischen Darstellungen der Phasenraumverteilungsfunktionen basieren.

In den folgenden Unterkapitel 3.2.2.1 und 3.2.2.2 werden die Grundzüge des in IKO verwendeten Beschleunigerstrahlerkopffmodells VEFM (Virtual Photon Energy Fluence Model) und MC-Codes XVMC (Xray-Voxel-Monte-Carlo), die von M. Fippel entwickelt wurden, beschrieben. Bezüglich einer detaillierteren Beschreibung von VEFM bzw. XVMC wird auf die Veröffentlichungen von M. Fippel [52] bzw. [51] verwiesen.

3.2.2.1 VEFM

Das Beschleunigerkopfmodell VEF wurde zusammen mit den geometrischen Modulen des patientenspezifischen Teils des Beschleunigerkopfes, wie Blenden und MLCs, in XVMC implementiert. Für die Anwendung von VEFM am Uniklinikum Regensburg wurden die Basisdaten eines Beschleunigers (Primus, Siemens) für die Photonenenergie von 6MV gemessen und der Kopf modelliert. Neben Profil- und Tiefendosismessungen in Luft, die an die Parameter von VEFM angefitet wurden, waren Messungen in Wasser zur Verifikation (siehe Kapitel 4.1.1) des Kopfmodells notwendig. Die Strahlungsteilchen aus dem Kopf eines Elektronenlinearbeschleunigers können im Wesentlichen in drei Gruppierungen unterteilt werden:

- Photonen (primäre oder Targetphotonen), die durch das Abbremsen der Elektronen beim Auftreffen auf das Target entstehen (Bremsstrahlung)
- Photonen, die am Primärkollimator und Ausgleichsfilter gestreut werden (Head-Scatter oder Filterphotonen)
- Elektronenkontamination, die durch Streuprozesse entsteht.

So setzt sich das VEF Model aus zwei gaussförmigen Photonen- und einer gleichförmigen Elektronenquelle zusammen, die den patientenunabhängigen Teil des Linearbeschleunigers widerspiegeln und Einflüsse der Kollimatoren bzw. MLCs nicht berücksichtigen. Die relativen Elektronen- (P_e) und Photonenbeiträge (P_γ) erfüllen die Bedingung:

$$P_e + P_\gamma = 1 \quad (3.2)$$

Auf Grund des relativ geringen Anteils der Elektronenkontamination P_e spielen die Photonenquellen P_0 und P_S die weitaus wichtigere Rolle. P_0 entspricht dem Primärphotonenbeitrag und P_S dem Head-Scatter-Photonenbeitrag, die wiederum die Bedingung:

$$P_0 + P_S = 1 \quad (3.3)$$

erfüllen.

Wie in Abbildung 3.7 dargestellt ist, wird die primäre Photonenquelle in die Bremsstrahlungstargetebene ($z = z_0$) und die Streuphotonenquelle und Elektronenkontaminationsquelle in der unteren Ebene des Ausgleichsfilters ($z = z_S$) festgelegt. Dabei wird der Abstand von z_S zu z_0 und die Lage der fokusnahen Y-Blenden ($z = z_Y$) sowie der Multi-leafkollimatoren ($z = z_X$) aus den geometrischen Daten des Beschleunigers bestimmt und bei der Modellierung nicht variiert. Der Fokus wird zudem in die Targetebene ($z_0 = 0$) gelegt. Die Standardabweichungen σ_0 und σ_S der gaussförmigen Photonenquellen werden mit Hilfe der Luftmessungen durch einen Least-Square-Fit bestimmt. Die nominellen

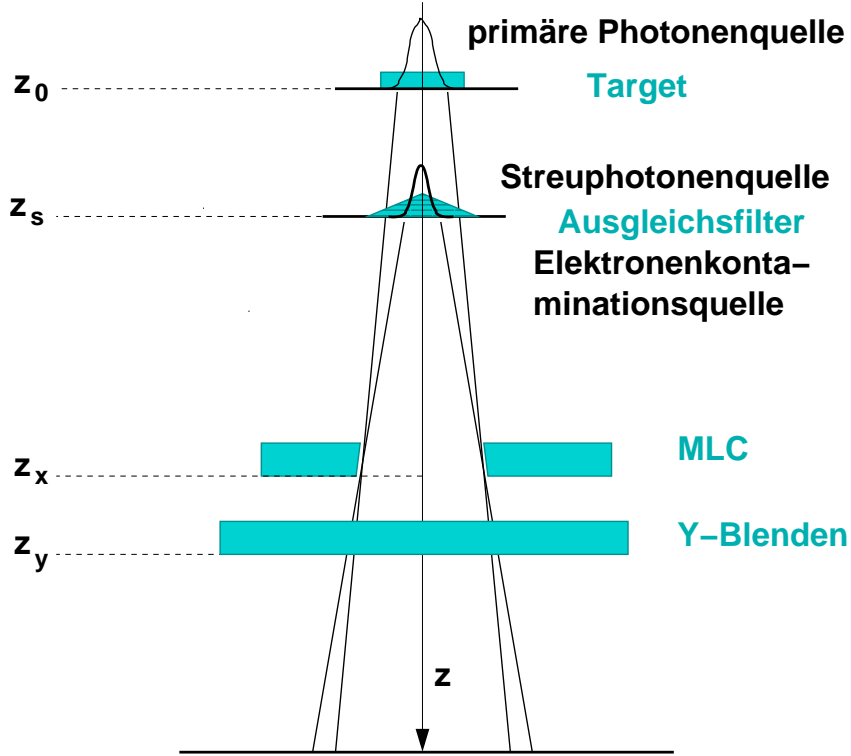


Abbildung 3.7: Schematische Darstellung des VEF Modells für Photonen. Die Ebene z_0 ist die Ebene der primären Photonenquelle (Target), die Ebene z_s ist die Streuphotonen- und Elektronenkontaminationsquelle. In der Ebene z_x befinden sich die MLCs und in Ebene z_y die Y-Blenden.

Strahlöffnungen bzw. Feldgrößen in der Isozentrumsebene (I) werden für die Crossplane-Richtung (X-Richtung) bzw. die Inplane-Richtung (Y-Richtung) mit w_X^I bzw. w_Y^I bezeichnet. Die Strahlöffnungen w_X^X in der MLC-Ebene z_x bzw. w_Y^Y in der Blendenebene z_y , die sich wiederum aus den Abmessungen der MLC- bzw. der Blendenunterkanten bestimmen lassen, ergeben sich damit zu:

$$w_X^X = w_X^I \frac{z_X}{z_I} \quad \text{bzw.} \quad w_Y^Y = w_Y^I \frac{z_Y}{z_I} \quad (3.4)$$

mit dem Isozentrumsabstand z_I .

Bei der MC-Simulation wird die Startposition der Primärphotonen aus den Gaussverteilungen ermittelt und deren X- bzw. Y-Richtung aus einer Gleichverteilung der definierten Strahlebenen z_x bzw. z_y . Die dreidimensionale Fluenzverteilung der Primärquelle kann nun durch Integration der Gaussfunktion bestimmt werden. Man erhält folgende Verteilung, bestehend aus Fehlerfunktionen:

$$F_0(x, y, z) = \frac{(z_x - z_0)(z_y - z_0)}{(z - z_0)^2} \frac{1}{4} \left\{ \operatorname{erf}\left(\frac{x_0^+}{\sigma_0}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{x_0^-}{\sigma_0}\right) \right\} \left\{ \operatorname{erf}\left(\frac{y_0^+}{\sigma_0}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{y_0^-}{\sigma_0}\right) \right\} \quad (3.5)$$

Dabei ergeben sich x_0^+ , x_0^- , y_0^+ und y_0^- aus:

$$x_0^+ = \frac{w_X^I z_X (z - z_0) + 2x z_I (z_0 - z_X)}{2\sqrt{2} z_I (z - z_X)}, \quad (3.6)$$

$$x_0^- = \frac{w_X^I z_X (z - z_0) - 2x z_I (z_0 - z_X)}{2\sqrt{2} z_I (z - z_X)}, \quad (3.7)$$

$$y_0^+ = \frac{w_Y^I z_Y (z - z_0) + 2y z_I (z_0 - z_Y)}{2\sqrt{2} z_I (z - z_Y)}, \quad (3.8)$$

$$y_0^- = \frac{w_Y^I z_Y (z - z_0) - 2y z_I (z_0 - z_Y)}{2\sqrt{2} z_I (z - z_Y)}. \quad (3.9)$$

Die entsprechende Fluenzverteilung der Head-Scatter-Quelle lässt sich folgendermaßen berechnen:

$$F_S(x, y, z) = \frac{(z_x - z_S)(z_y - z_S)}{(z - z_S)^2} \frac{1}{4} \left\{ \operatorname{erf}\left(\frac{x_S^+}{\sigma_S}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{x_S^-}{\sigma_S}\right) \right\} \left\{ \operatorname{erf}\left(\frac{y_S^+}{\sigma_S}\right) + \operatorname{erf}\left(\frac{y_S^-}{\sigma_S}\right) \right\} \quad (3.10)$$

mit x_S^+ , x_S^- , y_S^+ und y_S^- :

$$x_S^+ = \frac{w_X^I z_X (z - z_S) + 2x z_I (z_S - z_X)}{2\sqrt{2} z_I (z - z_X)}, \quad (3.11)$$

$$x_S^- = \frac{w_X^I z_X (z - z_S) - 2x z_I (z_S - z_X)}{2\sqrt{2} z_I (z - z_X)}, \quad (3.12)$$

$$y_S^+ = \frac{w_Y^I z_Y (z - z_S) + 2y z_I (z_S - z_Y)}{2\sqrt{2} z_I (z - z_Y)}, \quad (3.13)$$

$$y_S^- = \frac{w_Y^I z_Y (z - z_S) - 2y z_I (z_S - z_Y)}{2\sqrt{2} z_I (z - z_Y)}. \quad (3.14)$$

Die gesamte Photonenfluenz setzt sich aus beiden Anteilen zusammen:

$$F_\gamma(x, y, z) = P_0 F_0(x, y, z) F_{horn}(x, y, z) + P_S F_S(x, y, z). \quad (3.15)$$

$F_{horn}(x, y, z)$ korrigiert den Horneffekt (engl.: central depression effect) der primären Photonenfluenzverteilung. Dieser Effekt wird durch die abnehmende Schwächung des Ausgleichsfilters mit zunehmendem Abstand vom Zentralstrahl verursacht. Dabei wird $F_{horn}(x, y, z)$ folgendermaßen bestimmt:

$$F_{horn}(x, y, z) = 1 + \rho^2(h_0 + h_1\rho + h_2\rho^2 + h_3\rho^3 + h_4\rho^4), \quad (3.16)$$

mit

$$\rho = \frac{\sqrt{x^2 + y^2}}{z - z_0}.$$

Aufgrund von Strahlerkopfuntersuchungen mit dem MC-Code BEAM [139] wird eine zusätzliche Korrektur der Streustrahlungsfluenz vernachlässigt.

Mit Hilfe der gemessenen und normierten Fluenzprofile und Tiefendosiskurven in Luft für verschiedene Feldgrößen werden die geometrischen Parameter P_0 , σ_0 , σ_S , h_0 , h_1 , h_2 , h_3 und h_4 gefittet. P_S ergibt sich dabei aus Gleichung 3.3. Die weiteren geometrischen Parameter, wie z. B. z_0 , z_S , z_X und z_Y werden aus den technischen Daten des Beschleunigers entnommen. Die Photonenfluenz $F_\gamma(x, y, z)$ und die Dosis $D_{air}(x, y, z)$ in Luft sind zueinander proportional. Die noch zu ermittelnde Abhängigkeit der Dosis $D_{air}(x, y, z)$ vom Energiespektrum wird bei der Bestimmung der geometrischen Parameter zunächst vernachlässigt bzw. mit dem Normierungsfaktor N_F angenommen. Damit ergibt sich:

$$D_{air}(x, y, z) = N_F\{P_0 F_0(x, y, z) F_{horn}(x, y, z) + P_S F_S(x, y, z)\}. \quad (3.17)$$

Die Elektronenkontamination kann bei der Dosisverteilung in Luft vernachlässigt werden, da durch die Verwendung einer geeigneten Aufbaukappe aus Messing mit einer von der Photonenenergie abhängigen Dicke bei der Messung die Elektronen heraus gefiltert werden. Zur Bestimmung der geometrischen Parameter wird Gleichung 3.17 an die normierten Profile angepasst. Dazu wird ein nichtlinearer χ^2 -Minimierungsalgorithmus verwendet, der auf der Levenberg-Marquardt Methode basiert [134].

Das Photonenenergiespektrum von Linearbeschleunigern kann als analytische Funktion mit wenigen Parametern modelliert werden [51]:

$$dE p(E) = dE N E^l \exp(-bE), \quad \text{mit} \quad E_{min} \leq E \leq E_{max}. \quad (3.18)$$

N ist ein Normierungsfaktor, der über:

$$\int_{E_{min}}^{E_{max}} dE p(E) = 1 \quad (3.19)$$

festgelegt wird. E_{min} und E_{max} sind die minimale und maximale Photonenenergie. Die wahrscheinlichste Energie E_p und die mittlere Energie $\langle E \rangle$ können über die freien Parameter l und b bestimmt werden:

$$E_p = \frac{l}{b}, \quad \langle E \rangle \approx \frac{l+1}{b} \quad (3.20)$$

Die Formel für $\langle E \rangle$ ist nur exakt, falls $E_{min} = 0$ und $E_{max} = \infty$. Die Form des Ausgleichsfilters bewirkt mit zunehmendem Abstand vom Zentralstrahl eine Aufweichung des Energiespektrums. Dieser Effekt wird als Off-Axis-Softening bezeichnet. In VEFM wurde eine Off-Axis-Softening-Korrektur implementiert, die auf gemessenen HVL Daten (engl.: half-value layer) in Wasser bei verschiedenen Einstrahlwinkeln θ basiert [160]. Ahnesjö et al. [9] haben gezeigt, dass für verschiedene Beschleuniger das Verhältnis der HVLs des Zentralstrahls und eines Winkels θ für nominelle Energien als Polynom 3. Grades entwickelt werden kann.

Mit dem bestimmten Photonenspektrum ist man in der Lage, das Verhältnis zwischen Energiefluenz und Dosis in der Luft genauer zu ermitteln. Für die Anpassung der geometrischen Parameter ist die Proportionalität ausreichend. Der Zusammenhang zwischen der Primärfluenz $F_0(x, y, z)$, $F_{horn}(x, y, z)$ und der korrespondierenden Luftdosis $D_{air,0}(x, y, z, E_\theta)$ mit Energien zwischen E_θ und $E_\theta + dE_\theta$ kann wie folgt angenommen werden:

$$D_{air,0}(x, y, z, E_\theta) dE_\theta \propto F_0(x, y, z) F_{horn}(x, y, z) E_\theta p(E_\theta, \theta) \mu_{cap}(E_\theta) dE_\theta. \quad (3.21)$$

Der Term $\mu_{cap}(E_\theta)$ berücksichtigt die Energieabhängigkeit der Aufbaukappe der Ionisationskammer. Zur Bestimmung des Off-Axis-Korrekturfaktors wird Gleichung 3.21 auf den Zentralstrahldosisbeitrag normiert ($E_0 \equiv E$, $F_{horn}(0, 0, z) = 1$):

$$\frac{D_{air,0}(x, y, z, E_\theta) dE_\theta}{D_{air,0}(0, 0, z, E) dE} = \frac{F_0(x, y, z) F_{horn}(x, y, z)}{F_0(0, 0, z)} \frac{1}{w_E(\theta)} \quad (3.22)$$

mit

$$\frac{1}{w_E(\theta)} \equiv \frac{E_\theta p(E_\theta, \theta) \mu_{cap}(E_\theta) dE_\theta}{E p(E) \mu_{cap}(E) dE} \quad (3.23)$$

Dies wurde bei der Anpassung der geometrischen Parameter vernachlässigt. Um letztlich bei einer MC-Simulation diese Abweichung korrigieren zu können, wird das statistische Gewicht der Photonen mit dem Faktor $w_E(\theta)$ multipliziert. $w_E(\theta)$ enthält die Energieabhängigkeit der Aufbaukappe und die Off-Axis-Softening-Korrektur.

Damit sind für eine MC-Simulation alle Photonenparameter festgelegt. Man würfelt die Startposition eines Photons, die Energie E aus dem Energiespektrum und den Richtungswinkel θ . Schließlich muss der dritte Quellenanteil, die Elektronenkontamination, bestimmt werden. Wegen des relativ geringen Beitrags bei offener Photonenstrahlung (ca. 1%), wird die Elektronenquelle als kreisförmige Verteilung angenommen mit Startpunkten in der Ebene des Ausgleichsfilters $z_e = z_s$. Der Radius entspricht den Abmessungen des Filters an der Unterseite. Die Richtung der Elektronen wird wie die der Primär- und Streuphotonen ermittelt. Das Elektronenspektrum wird durch eine exponentielle Verteilung modelliert:

$$p(E_e) dE_e = N_e \exp\left(-\frac{E_e}{\langle E_e \rangle}\right) dE_e, \quad E_{min} \leq E_e \leq E_{max} \quad (3.24)$$

mit der mittleren Elektronenenergie:

$$\langle E_e \rangle \approx 0.13 E_{nom} + 0.55 \text{ MeV}. \quad (3.25)$$

und der nominellen Energie E_{nom} der Strahlung in MeV. Der relative Gewichtungsfaktor P_e der Elektronenquelle ergibt sich durch die Anpassung an eine in Wasser gemessene Tiefendosiskurve.

Zur Bestimmung des Photonenspektrums und der Elektronenparameter benötigt VEFM eine in Wasser gemessene Tiefendosiskurve im Zentralstrahl bei einer Feldgröße von $10 \times 10 \text{ cm}^2$ und einem FOA von 100 cm. Zunächst wird eine Reihe monoenergetischer Dosisverteilungen mit XVMC und den durch Anpassung der geometrischen Parameter erhaltenen Fluenzverteilungen berechnet. Für 6 MV Photonenstrahlung werden Energien von 0.25 bis 10 MeV verwendet. Neben den monoenergetischen Tiefendosisberechnungen muss zusätzlich eine Elektronentiefendosiskurve simuliert werden. Die MC-Simulationen erfolgen mit Berücksichtigung des kollimierenden Systems des Beschleunigers. D.h. eine möglichst genaue Spezifizierung der Blenden und vor allem der geometrischen Abmessungen der MLCs wird vorgenommen, wie z. B. die fokussierende Form der Leaf-Ränder.

Mit der Initialisierung der Parameter P_e, l, b und E_{max} werden die berechneten Tiefendosiskurven überlagert. Und wie bereits beim Anpassen der geometrischen Parameter werden die Parameter zur Modellierung der Spektren und des Elektronenanteils mit dem nichtlinearen χ^2 -Minimierungsalgorithmus durch das Anpassen der überlagerten Tiefendosiskurven und der Elektronentiefendosiskurve an die gemessene Kurve bestimmt.

3.2.2.2 XVMC

XVMC ist eine Erweiterung des ursprünglich zur Dosimetrie strahlentherapeutischer Elektronenstrahlung generierten schnellen Monte-Carlo-Codes VMC [78]. Bei der Simulation des Photonentransports muss zunächst die Weglänge, die das Photon zwischen zwei aufeinanderfolgenden Wechselwirkungen zurücklegt, ausgewählt werden. Die Wahrscheinlichkeit $P(z)$, dass die Strecke kleiner als z ist, ergibt sich aus dem Schwächungsgesetz:

$$P(z) = 1 - \exp^{-\mu(\rho, E)z}, \quad (3.26)$$

mit dem totalen Schwächungskoeffizienten $\mu(\rho, E)$, der von der Photonenenergie E und der Dichte ρ abhängt. Aufgrund des in der Strahlentherapie verwendeten Energiebereichs von ca. 1 bis 25 MV und der Beschränkung der Dichte auf menschliche Gewebearten, werden nur Compton-Streuung, Paarbildungs- und Photoabsorptionsprozesse berücksichtigt. Somit kann $\mu(\rho, E)$ in einen Compton-Streuungskoeffizienten $\mu_C(\rho, E)$, einen Paarbildungskoeffizienten $\mu_P(\rho, E)$ und einen Photoabsorptionskoeffizienten $\mu_A(\rho, E)$, der den kleinsten Beitrag liefert, separiert werden. Da die Gewebetypen überwiegend aus Elementen kleiner Ordnungszahlen bestehen, zeigen sie ähnliches Verhalten hinsichtlich ihrer Wechselwirkung mit Photonen- und Elektronenstrahlung. Die jeweiligen Schwächungskoeffizienten $\mu_i(\rho, E)$ können aus den entsprechenden Koeffizienten in Wasser $\mu_i^W(\rho, E)$ mit dem Ansatz:

$$\mu_i(\rho, E) = \mu_i^W(E) f_i(\rho) \frac{\rho}{\rho^W} \quad (3.27)$$

bestimmt werden. Dabei ist ρ^W die physikalische Dichte von Wasser. Die Funktion $f_i(\rho)$ für Comptonstreuung, Paarbildung und Photoeffekt, kann durch Analyse der menschlichen Gewebezusammensetzungen ermittelt werden. So ist z. B. im Energiebereich der Strahlentherapie der lineare Schwächungskoeffizient für Comptonstreuung $\mu_C(\rho, E)$ nur von der Elektronendichte $n_e(\rho)$ abhängig. Der Zusammenhang Elektronendichte zu Massendichte kann angefitet werden und weist folgendes Verhalten auf:

$$\frac{n_e(\rho)}{n_e^W} = \begin{cases} \rho/\rho^W, & \rho \leq \rho^W \\ 0.15 + 0.85 \rho/\rho^W, & \rho > \rho^W \end{cases} \quad (3.28)$$

mit der Elektronendichte $n_e^W(\rho)$ von Wasser. Die Massendichten werden direkt aus den CT-Schnittbilder ermittelt, die im Allgemeinen zu deren besseren Darstellung relative Schwächungswerte H (Hounsfield-Einheiten) verwenden. Die Hounsfieldwerte sind folgendermaßen definiert:

$$H = 1000 \cdot \left(\frac{\mu - \mu_w}{\mu_w} \right) \quad (3.29)$$

mit den linearen Schwächungskoeffizienten μ_w von Wasser und μ in Gewebe. Die Hountsfieldeinheit ist so definiert, dass Wasser den Wert 0 erhält. Für die MC-Simulation müssen die Hountsfieldwerte in Massendichten umgerechnet werden. Dazu wird folgende Beziehung zwischen den Hountsfieldwerten und der Massendichte ρ herangezogen [78]:

$$\rho(H') = \begin{cases} -0.008 + 1.033H', & H' \leq 0.895 \\ 0.108 + 0.904H', & 0.895 < H' \leq 1.100 \\ 0.330 + 0.685H', & 1.100 < H' \leq 2.381 \\ 0.580 + 0.580H', & H' > 2.381 \end{cases} \quad (3.30)$$

mit $H' = 1 + H / 1000$. Dieser Zusammenhang ist jedoch nur für menschliches Gewebe gültig. Damit ergibt sich der Comptonstreubeitrag $f_C(\rho)$ zu:

$$f_C(\rho) = \begin{cases} 1 & \rho \leq \rho^W \\ 0.85 + 0.15 \rho^W / \rho, & \rho > \rho^W \end{cases} \quad (3.31)$$

Ein ähnliches Verhalten weist die Funktion $f_P(\rho)$ für Paarbildung bzw. die Funktion $f_A(\rho)$ für Photoabsorptionsprozesse auf [78].

Definiert man einen effektiven Abstand $z^{eff}(E)$,

$$z^{eff}(E) = \sum_{Weg} \left(\frac{\mu_C^W(E)}{\mu^W(E)} f_C(\rho) + \frac{\mu_P^W(E)}{\mu^W(E)} f_P(\rho) + \frac{\mu_A^W(E)}{\mu^W(E)} f_A(\rho) \right) \frac{\rho}{\rho^W} z \quad (3.32)$$

mit dem totalen Schwächungskoeffizienten

$$\mu^W(E) = \mu_C^W(E) + \mu_P^W(E) + \mu_A^W(E) \quad (3.33)$$

in Wasser, so kann Gleichung 3.26 folgendermaßen geschrieben werden:

$$P(z^{eff}(E)) = 1 - \exp^{-\mu^W(E) z^{eff}(E)}. \quad (3.34)$$

Für eine gegebene Photonenenergie E und eine gleichverteilte Zufallszahl η bzw. η' zwischen 0 und 1 kann hiermit die zurückgelegte effektive Wegstrecke z^{eff} zur nächsten Wechselwirkung bestimmt werden:

$$z^{eff}(E) = -\frac{1}{\mu^W(E)} \ln(1 - \eta') = -\frac{1}{\mu^W(E)} \ln(\eta) \quad (3.35)$$

Zur Ermittlung der Art der Wechselwirkung werden die folgenden Wahrscheinlichkeiten für Comptonstreuung, Paarbildung und Photoabsorption benutzt:

$$P_C(\rho, E) = -\frac{1}{\mu(\rho, E)} \mu_C(\rho, E), \quad (3.36)$$

$$P_P(\rho, E) = -\frac{1}{\mu(\rho, E)} \mu_P(\rho, E) \quad \text{und} \quad (3.37)$$

$$P_A(\rho, E) = -\frac{1}{\mu(\rho, E)} \mu_A(\rho, E) \quad (3.38)$$

Anschließend werden alle Sekundärteilchenparameter auf der Basis der differentiellen Wirkungsquerschnitte der entsprechenden Prozesse ermittelt und die entsprechenden Teilchen weiterverfolgt.

Die Produkte der Comptonwechselwirkung sind ein Elektron und ein Photon. XVMC verwendet hierfür die gleiche Methode wie EGS4. Die resultierenden Comptonelektronen werden mit dem in XVMC implementierten VMC Elektronenalgorithmus simuliert und die gestreuten Photonen durch Wiederholung der beschriebenen Einzelschritte. Das Photonschicksal wird nicht weiterverfolgt, falls es die Patientengeometrie verlassen hat oder seine Energie eine definierte Minimalenergie (engl.: cut off energy) P_{cut} unterschritten hat. Die Wahl der Abschneideenergie P_{cut} beeinflusst die Genauigkeit der Dosisverteilung nur sehr wenig, da der Großteil der Photonschicksale durch Verlassen der Patientengeometrie abgebrochen wird.

Analog zur Comptonstreuung wird bei der Paarbildung ebenfalls der Mechanismus wie in EGS4 verwendet. Die resultierenden Sekundärteilchen, ein Elektron und ein Positron, werden gleichermaßen mit dem Elektronencode weiterverfolgt. Die vereinfachte Annahme, Positronen als Elektronen zu simulieren, ergibt sich aus dem geringen Unterschied des Bremsvermögens für Elektronen und Positronen, der im relevanten Energiebereich bei etwa 2% liegt. Die Berücksichtigung der Photoelektronenabsorption bewirkt einen geringen Effekt auf die Dosisverteilung in niedrigen Energiebereichen von 1-2 MeV und kann bei hohen Energien völlig vernachlässigt werden.

Da die freie Weglänge hochenergetischer Photonen im menschlichen Gewebe mehrere zehn Zentimeter beträgt, kommt es zu verhältnismäßig wenig Wechselwirkungen. Demgegenüber macht es die enorme Anzahl an Elektronenstöße ($\sim 10^3$ bis 10^4) unmöglich, den Elektronentransport in gleicher Weise wie den Photonentransport zu simulieren. Aus diesem Grund wird eine große Anzahl elastischer und halb-elastischer Elektronenwechselwirkungen (Wechselwirkungen mit geringem Impulsübertrag) mit den Atomen der Umgebung

zu einem Elektronenschritt mit Vielfachstreuung und konstantem Energieverlust zusammengefasst. Diese Methode wird als Condensed-History-Technik bezeichnet und wurde bereits 1963 von Berger eingeführt [18]. Darüberhinaus besteht eine Wahrscheinlichkeit für das Auftreten harter Ionisations- und Bremsstrahlungsereignisse (Wechselwirkungen mit hohem Impulsübertrag). In diesem Fall werden die Bahnen der entsprechenden Sekundärteilchen (Photonen und Delta-Elektronen) explizit simuliert. Aufgrund der viel größeren Anzahl von Energiedepositionen pro Wegstrecke im Vergleich zu Photonen sind allerdings für die Elektronensimulation ca. 100-mal weniger Teilchenschicksale notwendig um eine vergleichbare Statistik zu erhalten.

Der prinzipielle Ablauf des Elektronentransports in VMC kann folgendermaßen beschrieben werden. Zuerst wird ein Elektron in Wasser simuliert. Anschließend wird die Elektronenhistory auf die inhomogene Patientengeometrie, basierend auf die CT-Schichten, angewandt. Die Weglängen, die dabei ein Elektron im inhomogenen Medium zurücklegt, wird in Abhängigkeit von der Dichte des jeweiligen Voxels skaliert.

Die grundlegenden Prozesse der Wechselwirkung von Elektronen mit Materie sind elastische und inelastische Stöße mit Hüllenelektronen und Atomkernen. Inelastische Stöße werden in VMC in diskrete Prozesse, bei denen Sekundärteilchen entstehen, und Prozesse, bei denen die Energie kontinuierlich an die Umgebung abgegeben wird, unterteilt. Ausschlaggebend dafür ist die Energie des Elektrons. So werden nur dann Sekundärteilchen erzeugt, falls die Elektronenenergie über einer Grenzenergie liegt. Die wichtigsten Beiträge zur Streuung liefern die elastische Kernstreuung und die Strahlungsbremung. Die Wahrscheinlichkeit für die Streuung und der Streuwinkel Θ hängen in komplizierter Weise von der Elektronenenergie und der Eigenschaften des streuenden Materials ab. Je nach Zahl der von einem Elektron durchlaufenen Streuprozesse spricht man von Einzel-, Mehrfach- (2-20) oder Vielfachstreuung (> 20 Streuungen).

Das in VMC implementierte Vielfachstreuemodell (engl.: multiple scattering) besteht aus einem vereinfachten Ansatz im Vergleich zur multiple-scattering Routine in EGS4, die für einen schnellen MC-Code ungeeignet ist.

Die Bildung von Sekundärelektronen durch inelastische Stöße wird im Allgemeinen mit dem differentiellen Møller Wirkungsquerschnitt beschrieben [120].

Der Bremsstrahlungsprozess wird durch den differentiellen Wirkungsquerschnitt

$$\frac{d\sigma_\gamma}{dk} = \frac{f(E, k)}{k} \quad (3.39)$$

wiedergegeben [83] mit der Elektronenenergie E und der Energie k des entstandenen Photons. $f(E, k)$ stellt eine sehr komplizierte Funktion von E und k dar. Dabei besteht nur eine sehr geringe Abhängigkeit von k , so dass nur die $1/k$ Abhängigkeit der Wirkungsquerschnitte in Betracht gezogen wird. Da der Beitrag der Bremsstrahlung zur Dosisverteilung

im Patienten im relevanten Energiebereich der Strahlentherapie eher gering ist, resultiert aus dieser vereinfachten Annahme ein vernachlässigbarer Fehler. Das Stoßbremsvermögen und das Strahlungsbremsvermögen zum kontinuierlichen Energieverlust eines Mediums ist für alle relevanten Materialien aus der ICRU46 verfügbar [66].

Mit den beschriebenen Einzelprozessen wird in VMC der Elektronentransport zunächst in Wasser simuliert. Der verwendete Algorithmus entspricht dem EGS4 Code. Zur Reduzierung von Rechenzeiten wurden verschiedene Vereinfachungen angewandt.

Die simulierte Elektronenhistory in Wasser wird schließlich auf die heterogene Geometrie des Patienten übertragen. Dazu müssen zunächst die dichteabhängigen Eigenschaften wie Stoßbremsvermögen S_c , Strahlungsbremsvermögen S_{rad} und Streuvermögens T_s aus den CT-Daten gewonnen werden. Analog wie beim Photonentransport bestehen für S_c , S_{rad} und T_s im strahlentherapeutisch relevanten Bereich einfache Beziehungen zur Massendichte ρ .

Das abgespeicherte Elektronenschicksal, das in Wasser simuliert wurde, besteht aus einer Reihe von Einzelschritten mit Weglängen, Energieverlusten, Streuwinkel des Primärelektrons und der Sekundärteilchen. Die Weglängen und die Streuwinkel werden Schritt für Schritt auf das inhomogene Patientenphantom übertragen. Betrachtet man nun den Einzelschritt i einer Elektronentrajektorie in Wasser, so besteht die Voraussetzung zur Durchführung der Anpassung an das Patientenphantom in der Bedingung, dass der Energieverlust in der aktuellen heterogenen Geometrie äquivalent zum Energieverlust im Wasserphantom ist. Um dies zu Erreichen muss die Weglänge t'_i im aktuellen Voxel anhand des totalen Bremsvermögens im Medium mit der Dichte ρ skaliert werden. Das Elektron besitzt am Ende eines Schrittes i die gleiche Energie wie in Wasser.

Zur Berechnung der Anzahl der entstandenen Deltaelektronen und Bremsstrahlungsphotonen wird der totale makroskopische Wirkungsquerschnitt Σ_δ bzw. Σ_γ mit der skalierten Einzelschrittlänge t'_i multipliziert. Eine ähnliche Transformation des Vielfachstreuwinkels Θ wie für die beschriebenen Parameter konnte nicht gefunden werden. Folglich wird Θ nicht bereits während des Generierungsprozess der Elektronenhistory in Wasser simuliert, sondern erst in der heterogenen Geometrie.

Eine wesentliche Voraussetzung für die Verwendung von MC-Dosisberechnungsmethoden in der Bestrahlungsplanung insbesondere in der inversen Bestrahlungsplanung ist eine akzeptable Rechenzeit bzw. Effizienz. Die Effizienz ϵ einer MC-Simulation wird nach Biela-jew und Roger folgendermaßen definiert [17]:

$$\epsilon = \frac{1}{s^2 T} \quad (3.40)$$

mit der statistischen Ungenauigkeit s und der Rechenzeit (CPU-Zeit) T . Die Effizienz-erhöhung von XVMC resultiert zum einen aus diversen implementierten Varianzredukti-

onstechniken, die im Folgenden erläutert werden, und zum anderen aus dem multiplikativen Ansatz zur Bestimmung der Wirkungsquerschnitte. Dies gestattet eine Reihe von Größen, die während der MC-Simulation benötigt werden, zunächst in Wasser zu berechnen und anschließend mit den beschriebenen Umrechnungsverfahren mehrmalig auf die inhomogene Patientengeometrie anzuwenden.

Dieser Ansatz bildet damit die Grundlage für die beschriebene History-Repetition-Technik. Dabei wird eine Elektronentrajektorie zunächst in Wasser simuliert und anschließend mehrmalig auf die inhomogene Situation übertragen. Diese Vorgehensweise beinhaltet einen weiteren Vorteil, nämlich dass der Elektronentransport unterbrechungsfrei über Materialgrenzen hinweg erfolgen kann und nicht, wie z. B. in EGS4, an den Voxelgrenzen angekommen für den nächsten Schritt im neuen Medium wieder gewürfelt werden muss. Die History-Repetition-Technik erlaubt es aber, die Bahnlängen und Vielfachstreuwinkel dichteabhängig in jedem Voxel zu skalieren. Daraus ergibt sich im Vergleich zu EGS4 ein um den Faktor 35 schnellerer Elektronentransportalgorithmus, ohne dass signifikante Verluste in der Genauigkeit hingenommen werden müssen.

Zudem ist in XVMC ein Varianzreduktionsverfahren beinhaltet, welches mehrere Varianzreduktionstechniken vereint und als multipler Photonentransport bezeichnet wird [79]. Dabei erfolgt der Photonentransport durch Zerlegung in N_{split} identische Sub-Photonen mit gleichen Energien, Richtungen und Startpunkten, aber mit einem entsprechend kleineren Gewicht von $1/N_{split}$. Die freie Weglänge des ersten Sub-Photons $z_1^{eff}(E)$ berechnet sich dabei wie folgt:

$$z_1^{eff}(E) = -\frac{1}{\mu^W(E)} \ln(1 - \xi_1), \quad \xi_1 = \frac{\xi}{N_{split}} \quad (3.41)$$

wobei ξ eine gleichverteilte Zufallszahl aus $[0,1]$ ist. Entsprechend ergibt sich die Wegstrecke für das i -te Sub-Photon zu:

$$z_i^{eff}(E) = -\frac{1}{\mu^W(E)} \ln(1 - \xi_i), \quad \xi_i = \xi_1 + \frac{i-1}{N_{split}} \quad (3.42)$$

Mit dem Würfeln einer einzigen Zufallszahl ξ kann damit eine gleichmäßig gestreute Verteilung von Wechselwirkungspunkten erzeugt und die statistische Fluktuation reduziert werden. Die Sub-Photonen werden durch die inhomogene Voxelgeometrie simuliert und mögliche Wechselwirkungen gesampelt (Comptonstreuung, Paarbildungsprozess oder Photoeffekt). Entstehen dabei Sekundärelektronen bzw. Positronen im Falle der Paarwechselwirkung, so wird für die Sekundärelektronen die History-Repetition-Technik angewandt. Im Falle von gestreuten Compton-Photonen werden diese nur mit einer Wahrscheinlichkeit von $1/N_{split}$ weiterverfolgt, ansonsten werden sie verworfen, da sie einen geringen Beitrag zur Gesamtdosis liefern. Diese Varianzreduktionstechnik wird

als Russisch-Roulette bezeichnet und wird ebenfalls bei den Bremsstrahlungsphotonen angewandt. Die überlebenden Photonen werden durch rekursiven Aufruf der multiplen Photonentransport-Routine simuliert.

Des Weiteren werden zur Steigerung der Effizienz des MC-Algorithmus verschiedene Transportparameter (P_{cut} , K_{cut} , E_{cut} und E_{step}) gesetzt, die die Rechenzeit und die gewünschte Rechengenauigkeit entscheidend beeinflussen. Die Photonenabschneideenergie P_{cut} bewirkt, dass ein gestreutes Photon nur weiterverfolgt wird, falls es eine Anfangsenergie besitzt die größer als die Abschneideenergie P_{cut} ist. Anderenfalls wird seine Energie lokal an die Umgebung abgegeben. Je höher die gewählte Abschneideenergie ist, desto kürzer sind die CPU-Rechenzeiten, allerdings erhöht sich damit auch die statistische Fluktuation.

Die implementierte KERMA-Näherung motiviert sich aus der Tatsache, dass die von niederenergetischen Photonen abgegebene Energie in der unmittelbaren Umgebung ihrer Bahn deponiert wird. Deshalb wird für solche Photonen der Elektronentransport ausgeschaltet und die Energie entlang seines Weges in jedem Voxel deponiert. Um den daraus resultierenden systematischen Fehler der KERMA-Approximation möglichst gering zu halten, wird sie nur auf Sekundärphotonen oder Photonen mit einer höheren Ordnung angewandt. Darüberhinaus geschieht dies auch nur dann, falls die Photonenenergie kleiner als die Abschneideenergie K_{cut} ist, ansonsten wird das Photon regulär weitertransportiert.

Die Abschneideenergie zur Bildung von Sekundärelektronen und zum weiteren Elektronentransport werden durch den Parameter E_{cut} bestimmt. Eine schnellere Simulation wird durch Erhöhung von E_{cut} erreicht, da weniger Sekundärelektronen erzeugt werden und im Durchschnitt die Elektronen weniger Condensed-History-Schritte brauchen, bis sie lokal absorbiert werden. Als letzten Varianzparameter sei die Elektronenschrittweite E_{step} erwähnt, die die Schrittweite des Condensed-History-Algorithmus festlegt.

Im Zusammenwirken aller hier genannten und weiterer Varianzreduktionstechniken ergibt sich eine Erhöhung der Effizienz um einen Faktor von 10. Im Vergleich zu EGS4 Simulationen erreicht man eine um den Faktor 80 verbesserte Effizienz. Die Konsistenz mit Ergebnissen konventioneller MC-Programme für strahlentherapeutische Anwendungen konnte gezeigt werden [51, 78].

3.3 Implementierte Zielfunktionen und Constraints

3.3.1 Physikalische Zielfunktion

Die in Kapitel 2.3.1 erläuterte Methode der physikalischen Zielfunktionsformulierung ist weit verbreitet und wird unter anderem auch in IKO angewandt. Das Ziel der inversen Planung ist es, ein Gleichgewicht zwischen angemessener Zielvolumenerfassung und Ausparung der kritischen Strukturen herzustellen. Um dies in eine mathematische Form zu

transferieren, gibt es drei verschiedene Herangehensweisen:

- Optimierung der Dosis im PTV mit Nebenbedingungen für die OARs (kuratives Konzept)
- Minimierung der Dosis in den OARs mit Nebenbedingungen für das PTV (palliatives Konzept)
- Optimierung der Dosis des PTVs und der OARs (beide Konzepte möglich)

In IKO wird die letzte Methode bis auf eine Ausnahme, bei der Hardconstraints zur Optimierung formuliert wurden, verwendet. Damit ergibt sich die folgende allgemeine Darstellung der Zielfunktion (engl.: objective function, OF):

$$f = p^{PTV} f^{PTV} + \sum_{i=1} p_i^{OAR} f_i^{OAR} \quad (3.43)$$

mit der OF f^{PTV} für das Zielvolumen und dem Gewichtungsfaktor p^{PTV} bei Nichteinhaltung der spezifizierten Nebenbedingungen, sowie der OF f_i^{OAR} des i -ten Risikoorgans mit dem entsprechenden Bestrafungsfaktor p_i^{OAR} . Eine Zielfunktion ohne Gewichtungsfaktoren würde im Allgemeinen nicht zu klinisch brauchbaren Lösungen führen, da ein strenges Einhalten der vorgeschriebenen Dosisverteilung zu restriktiv ist, besonders dann, wenn ein OAR direkt an den Tumor angrenzt. Die Gewichtungsfaktoren ermöglichen eine Abschwächung bzw. Verstärkung der jeweiligen Zielkriterien. Die Gewichts- und Bestrafungsfaktoren ermöglichen dem Planer eine bessere Regelung des Optimierungsprozesses.

Durch das Setzen von Solldosen in allen interessierenden Volumina wird eine Solldosisverteilung vorgegeben und mit Hilfe der Methode der kleinsten quadratischen Abweichung die Fluenzen optimiert. Damit ergibt sich folgende Zielfunktion f^{PTV} für das Zielvolumen:

$$f^{PTV} = \frac{1}{N^{PTV}} \sum_{i=1}^{N^{PTV}} (D_i - D_0^{PTV})^2 \quad (3.44)$$

mit der Voxelanzahl N^{PTV} und der vorgegebenen Solldosisverteilung D_0^{PTV} im PTV. Aus physikalischen Gründen muss schließlich eine negative Fluenz durch die Nebenbedingung:

$$w_j \geq 0 \quad (3.45)$$

ausgeschlossen werden.

Um die Dosis im Zielvolumen besser kontrollieren zu können, wurden in IKO Dosisbasierte Nebenbedingungen eingeführt. Dies geschieht mit Hilfe von Dosisminima- und Dosismaximaconstraints. Daraus ergibt sich die folgende Zielfunktion f^{PTV} :

$$f^{PTV} = \frac{1}{N^{PTV}} \left[\sum_{i=1}^{N^{PTV}} (D_i - D_0^{PTV})^2 \Theta(D_{min} - D_i) + \sum_{i=1}^{N^{PTV}} (D_i - D_0^{PTV})^2 \Theta(D_i - D_{max}) \right] \quad (3.46)$$

mit der unteren Dosisgrenze D_{min} , der oberen Dosisgrenze D_{max} und der Stufenfunktion Θ . Die Stufenfunktion $\Theta(D_{min} - D_i)$ mit:

$$\Theta(D_{min} - D_i) = \begin{cases} 1, & D_i < D_{min} \\ 0, & D_i \geq D_{min} \end{cases} \quad (3.47)$$

bewirkt, dass nur die PTV Voxelbeiträge liefern, deren Dosis kleiner als eine vorgeschriebene Minimaldosis ist. Aus Gründen der Differenzierbarkeit wird anstelle der Stufenfunktion (Gl.3.47) die Fehlerfunktion (engl.: errorfunction):

$$\Theta(D_{min} - D_i) = 0.5 - 0.5 \operatorname{erf} \left[-\sigma \left(1 - \frac{D_i}{D_{min}} \right) \right] \quad (3.48)$$

verwendet.

Der Parameter σ bestimmt die Steilheit dieser Stufenfunktion. Für große Werte von σ verschmälert sich der Bereich der Stufe, umgekehrt wird der Übergangsbereich verbreitert. Der Vorteil der Definition einer stetigen Stufenfunktion ist die stetige Differenzierbarkeit der Zielfunktion als Grundvoraussetzung deterministischer Optimierungsmethoden.

In Analogie zum Minimumconstraint wird für Dosiswerte, die größer als ein vorgegebenes Maximum sind, das Maximumconstraint über die Stufenfunktion $\Theta(D_i - D_{max})$ mit:

$$\Theta(D_i - D_{max}) = \begin{cases} 1, & D_i > D_{max} \\ 0, & D_i \leq D_{max} \end{cases} \quad (3.49)$$

definiert. Um die gewünschte Funktionalität zu erhalten, ändert sich bei der Formulierung der Fehlerfunktion nur das Vorzeichen von σ :

$$\Theta(D_i - D_{max}) = 0.5 - 0.5 \operatorname{erf} \left[\sigma \left(1 - \frac{D_i}{D_{max}} \right) \right] \quad (3.50)$$

Das beschriebene Dosis-basierte Maximumconstraint kann in IKO auch für Risikoorgane angewandt werden. Daraus ergibt sich für die Zielfunktion f^{OAR} :

$$f^{OAR} = \frac{1}{N^{OAR}} \sum_{i=1}^{N^{OAR}} (D_i - D_0^{OAR})^2 \Theta(D_i - D_0^{OAR}) \quad (3.51)$$

mit der Maximal- oder Toleranzdosis D_0^{OAR} und der Stufenfunktion $\Theta(D_i - D_0^{OAR})$ mit:

$$\Theta(D_i - D_0^{OAR}) = \begin{cases} 1, & D_i > D_0^{OAR} \\ 0, & D_i \leq D_0^{OAR} \end{cases} \quad (3.52)$$

Das Kriterium der Bestrafung von Überdosierungen in Risikostrukturen ist sehr effektiv. Sie ist besonders geeignet für Organe mit verschwindendem Volumeneffekt, wie z. B. das Rückenmark.

Für Organe mit stark ausgeprägtem Volumeneffekt führt die Suche nach einem Minimum der Zielfunktion im Allgemeinen mit der ausschließlichen Verwendung von Dosis-basierten Constraints nicht zu klinisch brauchbaren Dosisverteilungen [117]. Zudem ist es in vielen Fällen unvermeidbar, dass ein Teilvolumen mit Dosiswerten größer als die Toleranzdosis bestrahlt wird. Dies kann bei parallel strukturierten Risikoorganen bis zu einem bestimmten relativen Organvolumen toleriert werden. Diese Tatsache wird mit DV-Randbedingung genutzt. Dabei wird zusätzlich zur Toleranzdosis ein Volumenanteil angegeben, das höhere Dosen als die angegebene Toleranzdosis erhalten darf. Diese Abschwächung der Restriktionen kann abhängig von der Lage des kritischen Organs zur besseren Verteilung des PTV führen. Die Dosis-Volumenabhängige Nebenbedingung kann für OARs nun folgendermaßen ausgedrückt werden:

$$DVH(D_0^{OAR}) \leq V_{max}^{OAR} \quad (3.53)$$

Der Wert des DVH-Verlaufs bei der Dosis D_0^{OAR} muss kleiner gleich dem Volumen V_{max}^{OAR} sein. Diese Nebenbedingung gibt an, welcher relative Volumenanteil mit einer höheren Dosis belastet werden darf, lässt aber völlig offen, welche Voxel mit erhöhter Dosis im DV-Constraint berücksichtigt werden. Eine willkürliche stochastische Auswahl ist ebenso denkbar wie eine Auswahl der Voxel mit den höchsten Dosisbeiträgen. Eine sinnvolle Alternative, die von Bortfeld [29] vorgeschlagen wurde, wurde in IKO integriert: Anhand des

DVH der aktuellen Dosisverteilung in einem Optimierungsprozess wird ermittelt, welche Dosis D_{OG} ein Volumen von V_{max}^{OAR} erhält. Ist D_{OG} kleiner als D_0^{OAR} , so ist das DV-Constraint erfüllt. Ist D_{OG} größer als D_0^{OAR} , so werden nur die Voxel bei der Berechnung von f^{OAR} berücksichtigt, die im Dosisbereich zwischen D_{max}^{OAR} und D_{OG} liegen. Damit erhält man die Zielfunktion:

$$f^{OAR} = \frac{1}{N^{OAR}} \sum_{i=1}^{N^{OAR}} (D_i - D_0^{OAR})^2 \Theta(D_i - D_0^{OAR}) \Theta(D_{OG} - D_i) \quad (3.54)$$

mit

$$\Theta(D_i - D_0^{OAR}) = \begin{cases} 1, & D_i > D_0^{OAR} \\ 0, & D_i \leq D_0^{OAR} \end{cases} \quad (3.55)$$

und

$$\Theta(D_{OG} - D_i) = \begin{cases} 1, & D_i < D_{OG} \\ 0, & D_i \geq D_{OG} \end{cases} \quad (3.56)$$

Der Vorteil dieser Methode ist, dass es grundsätzlich einfacher ist, die Dosis von OAR-Voxel, deren Dosiswerte nur geringfügig über der vorgegebenen Dosisgrenze D_0^{OAR} liegen, unter die Dosisgrenze zu reduzieren, als die Dosis von Voxel mit wesentlich höheren Dosen.

Setzt man V_0^{OAR} gleich Null, so erhält man aus der DV-Randbedingung eine OAR Funktion f^{OAR} mit Dosismaximum-Constraint. In IKO können mehrere DV-Kriterien pro Risikostruktur vorgegeben werden. Damit besteht die Möglichkeit, den erwünschten DVH-Verlauf bestimmter Strukturen (volume of interest, VOI) dem System direkt vorzuschreiben. So zeigen selbst streng seriell organisierte Organe, wie Rückenmark oder Speiseröhre einen Volumeneffekt, der allerdings nicht so stark ausgeprägt ist wie bei Lunge oder Pankreas. Sie können somit mit einer Mischung aus DV- und Dosis-basierten Zielfunktionen beschrieben werden.

Die beschriebenen Dosis-basierten- bzw. DV-Randbedingungen für Risikoorgane und UT-Margin führen dazu, dass der Optimierungsprozess versucht die Constraints einzuhalten. Falls jedoch die Randbedingung erfüllt wurde, gibt es keine zusätzlichen Kriterien, die den Optimierungsprozess zur weiteren Schonung der kritischen Strukturen bewegen. Ein zusätzlicher Term für OARs und UT-Margin, der zur Zielfunktion addiert wird, soll bewirken, dass neben dem Einhalten der DV-Constraints die Dosis in den kritischen Strukturen so gering wie möglich sein soll:

$$f^{OAR} = \frac{p}{N^{OAR}} \sum_{i=1}^{N^{OAR}} (D_i)^2 \quad (3.57)$$

mit dem Gewichtungsfaktor p .

Die hier beschriebene Formulierung der Zielfunktion f wird als „soft constraint“ bezeichnet. Dosiswerte größer bzw. kleiner als die angegebenen Dosisgrenzen bzw. Verletzungen der DV-Constraints sind beim Optimierungsprozess zwar „unattraktiv“, aber nicht unmöglich. Demgegenüber können in IKO auch „hard constraints“ definiert werden, die unter keinen Umständen verletzt werden dürfen. Dazu wird wie z. B. im Falle des palliativen Ansatzes eine Zielfunktion f^{PTV} wie in Gleichung (3.44) für das PTV festgelegt. Die Kriterien für die Risikoorgane gehen als harte Nebenbedingungen in der Form:

$$DVH(D_{max}^{OAR}) \leq V_0^{OAR} \quad \text{oder} \quad D_i^{OAR} < D_0^{OAR} \quad (3.58)$$

ein, die nicht über Bestrafungs- bzw. Gewichtungsfaktoren geregelt werden und denen selbst eine geringfügige Verletzung der Constraints nicht gestattet werden. Im kurativen Ansatz wird eine Zielfunktion f^{OAR} für die OARs definiert und die harten Constraints werden für das Zielvolumen formuliert:

$$D_{min}^{PTV} < D_i^{PTV} < D_{max}^{PTV} \quad (3.59)$$

3.3.2 Biologische Zielfunktion

Gegenwärtig verwenden alle kommerziellen inversen Planungssysteme Dosis- und DV-basierte Zielfunktionen, ohne dabei auf die nichtlineare Dosisantwort des Tumors und des Normalgewebes einzugehen, wie es ansatzweise in einigen akademischen iTPS geschieht [10, 36, 163, 174]. So führt bei rein physikalischen Bewertungsfunktionen eine Unterdosierung in wenigen Bereichen des PTVs zu keinem signifikanten Effekt der Zielfunktion. Indessen wird bei Bewertung des Plans mit biologischen oder Dosis-Antwort-basierten Modellen wie z. B. die Tumorkontrollwahrscheinlichkeit aufgrund dieser „cold spots“ stark verringert. Genauer betrachtet, sind DV-Constraints vereinfachte Ersatzbetrachtungen der dem Problem zugrundeliegenden biologischen Effekte, die den Ausgang einer Bestrahlung bestimmen. So ist z. B. das Kriterium, dass ein Organ in nicht mehr als einem vorgegebenen kritischen Volumen eine höhere Dosis als die Toleranzdosis erhalten darf, eine Festlegung auf einen speziellen Fall der Dosisantwortmodelle [69, 126], da unterschiedliche DVH-Verläufe dem gleichen biologischen Effekt entsprechen können. Demzufolge würde

ein Zielkriterium mit nur einem vorgeschriebenen DV-Constraint für eine VOI die Suche nach einem biologischem Optimum enorm beschränken und damit auch die mögliche Anzahl äquivalenter Lösungen wesentlich reduzieren.

Aus mathematischer Sicht sind Dosisantwortfunktionen entartete Funktionen bezüglich ihrer möglichen DVH-Kombinationen und zusätzlich auch der Dosisverteilungen, da verschiedene Dosisverteilungen ein gleiches DVH liefern können und unterschiedliche DVHs zur gleichen Dosisantwort führen können. Die Entartung der Dosisantwortfunktionen eröffnet somit einen wesentlich größeren Suchraum biologisch äquivalenter Dosisverteilungen, so dass daraus eine gesteigerte Flexibilität des Optimierungsprozesses gegeben ist, um die konkurrierenden Zielkriterien besser erfüllen zu können.

Der Verwendung biologischer Modelle in der Bewertung von Bestrahlungsplänen und der Implementierung in die Optimierung wird vorgehalten, dass sie unzuverlässig seien, auf ungenau bekannte biologische Parameter aufbauen und die Modelle sehr vereinfacht seien. Jedoch kann dem entgegengehalten werden, dass Dosis-basierte Bewertungen auf noch einfacheren Annahmen beruhen.

Die anerkannten biologischen Größen, wie TCP, NTCP oder P_+ , basieren vollständig auf biologischen Modellen, demgegenüber stellt das EUD-Konzept nur eine phänomenologische Vorstufe einer biologischen Zielfunktion dar, die leichter zu spezifizieren ist und die sich im gebräuchlichen Dosisraum befindet.

Die ursprüngliche EUD-Definition, die sich ausschließlich auf Tumorgewebe bezieht, wurde von Niemierko eingeführt [129]. Es existieren allerdings ähnliche Definitionen, wie z. B. von Kutcher et al.[85]. Das EUD-Modell von Niemierko entwickelte sich aus einem linear-quadratischen Zellüberlebensmodell und wurde als die biologisch äquivalente Dosis definiert, die bei homogener Applikation zur gleichen Zellüberlebensrate im Tumervolumen führen würde, wie die tatsächlich verabreichte inhomogene Dosisverteilung. Das auf die Anwendung auf Normalgewebe erweiterte EUD-Konzept wird als verallgemeinerte EUD (generalized equivalent uniform dose, (g)EUD) bezeichnet [130].

Niemierko geht dabei von der Annahme aus, dass die Antwort R eines biologischen Systems einem Potenzgesetz $R = kS^a$ folgt, wie sie in unzähligen biologischen Phänomenen seit Mitte des 19. Jahrhunderts beobachtet wurde. Dabei stellt S ein Maß für den Stimulus des Systems dar und k bzw. a sind freie Parameter, die Stärke und Grad der Kopplung zwischen Reaktion und Stimulus bestimmen. Die Antwort des Systems lässt sich schließlich als arithmetischer Mittelwert der Einzelreaktionen, die sich durch die Aufteilung des Systems in N Voxel ergeben, beschreiben:

$$R([S_i]) = \frac{1}{N} \sum R(S_i) \quad (3.60)$$

Wird nun die Stimulus mit der Dosis gleichgesetzt und angenommen, dass die Antwort

des Systems auf eine inhomogene Dosisverteilung gleich ist mit der Antwort auf eine bestimmte äquivalente uniforme Dosis EUD, ergibt sich:

$$EUD^a = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N D_i^a \quad (3.61)$$

bzw.:

$$EUD = \left(\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N D_i^a \right)^{\frac{1}{a}}. \quad (3.62)$$

In dieser von Niemierko vorgeschlagenen phänomenologischen Formel ist D_i die Dosis im i -ten Voxel und a ein tumor- bzw. normalgewebespezifischer Parameter, der den Volumeneffekt der betrachteten VOI beschreibt. Geht a gegen unendlich, so entspricht die EUD dem maximalen Dosiswert der Verteilung. Für $a = -\infty$ entspricht die EUD der Minimaldosis. Ist $a=1$, so erhält man für die EUD das arithmetische Mittel der Dosisverteilung und für $a=0$ das geometrische Mittel. Der Parameter a kann durch empirisches Anfitzen publizierter DV-Daten, wie z. B. die von Emami et al. [49] ermittelt werden.

Abbildung 3.8 zeigt die EUD Werte als Funktion vom Parameter a für typische DVHs verschiedener Strukturen (PTV, seriell OAR und OAR mit starkem Volumeneffekt). Für große negative Werte a entspricht die jeweilige EUD der kleinsten Dosis der Verteilung. Daraus ergibt sich, dass für das PTV ein großer negativer Wert a zu verwenden ist. Entsprechendes gilt für große positive Werte a . Hier tendiert die EUD zur Maximaldosis. Ein seriell Organ kann mit einem großem positiven Wert beschrieben werden. Bei Organen mit eher parallel ausgerichteter Architektur wird man eine EUD im Bereich des Mittelwertes der Dosisverteilung wählen, um den Volumeneffekt besser berücksichtigen zu können. Der Parameter a wird in diesem Fall bei einer kleinen positiven Zahl (~ 1) liegen.

In IKO wurden unterschiedliche Zielfunktionen, die auf dem EUD-Konzept basieren, implementiert. Eine von Wu et al. zur Optimierung vorgeschlagene Zielfunktion [173], die gegenüber den bisher beschriebenen Zielfunktionen kein Minimierungsproblem sondern ein Maximierungsproblem darstellt, beruht auf der Logistik-Funktion:

$$F = \prod_j f^j, \quad (3.63)$$

mit den VOIs j . Die Zielfunktion f^{PTV} für das PTV lautet:

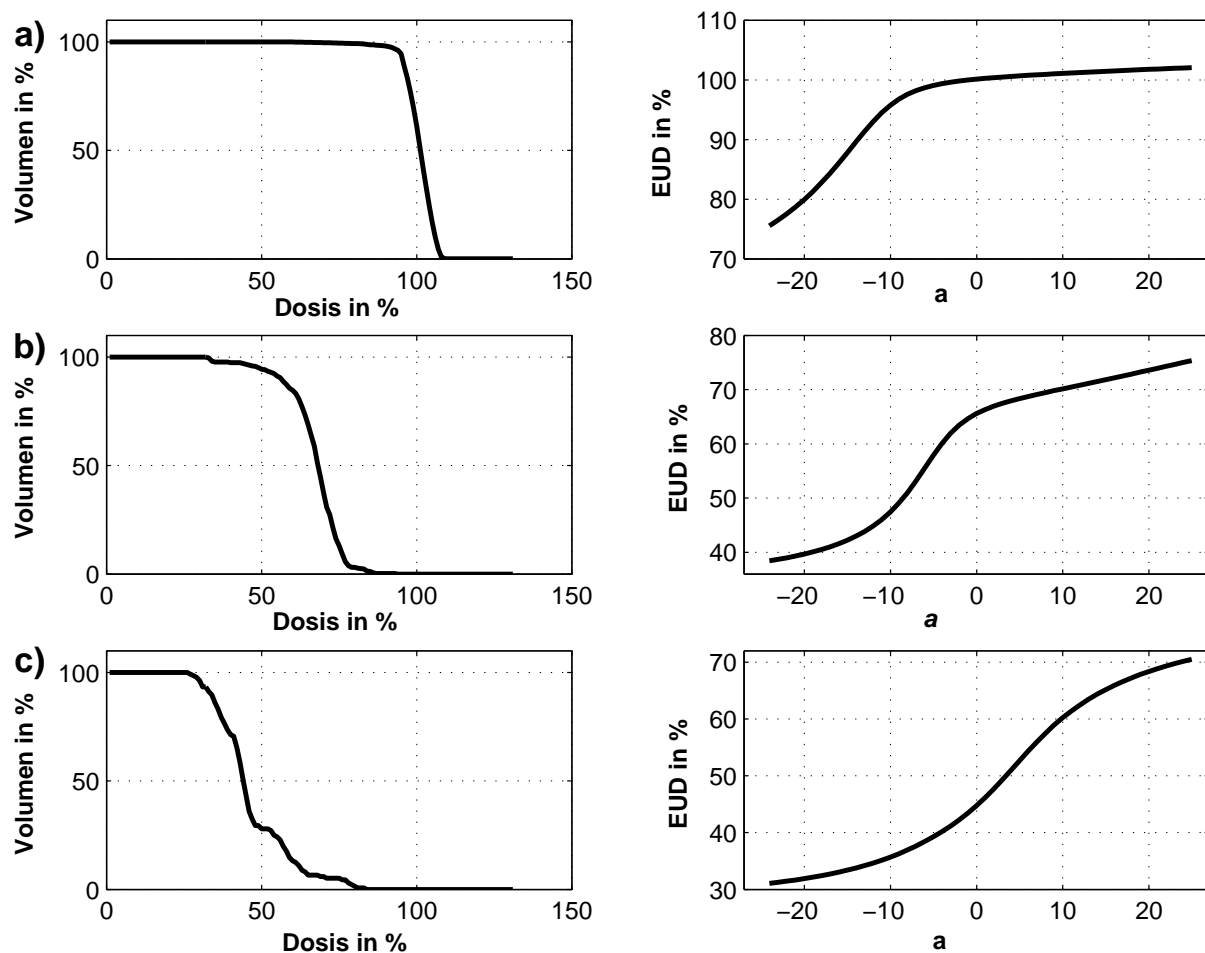


Abbildung 3.8: (a) DVH eines PTVs. (b) DVH eines seriellen OARs. (c) DVH eines OARs mit ausgeprägterem Dosisvolumeneffekt. (d-e) EUD der entsprechenden DVHs als Funktion des Parameters a . Zur Berechnung von EUD für Tumervolumen verwendet man große negative Werte von a . Soll ein PTV als „virtuelles“ OAR definiert werden, so ist a positiv. Bei seriellen Organen wird a ebenfalls viel größer als null gewählt. Für OARs mit starkem Volumeneffekt erhält a einen kleinen positiven Wert.

$$f^{PTV} = \frac{1}{1 + \left(\frac{EUD_0}{EUD}\right)^{n^{PTV}}} \quad (3.64)$$

und die Zielfunktionen f^{OAR} für Normalgewebestrukturen:

$$f^{OAR} = \frac{1}{1 + \left(\frac{EUD}{EUD_0}\right)^{n^{OAR}}}. \quad (3.65)$$

Dabei ist für das Tumervolumen der vorgegebene Parameter EUD_0^{PTV} der gewünschte EUD-Wert. Im Normalgewebe steht EUD_0^{OAR} für die maximal tolerierbare uniforme Dosis. Dies kann D_5 , D_{50} (was einer einheitlichen Dosis entspricht, die zu einer Schädigung mit 5 % oder 50% Wahrscheinlichkeit führt) oder ein beliebiger anderer Wert abhängig vom Risikoorgan sein. Der Parameter n^{PTV} bzw. n^{OAR} gleicht in seiner Wirkung dem Gewichtungs- oder Penaltyfaktor wie in Gleichung 3.43. Er beeinflusst direkt das sigmoide Verhalten der Zielfunktionen f^{PTV} und f^{OAR} , die nur Werte zwischen 0 und 1 annehmen können. Je höher der Wert von n^{PTV} bzw. n^{OAR} ist, desto steiler ist ihr Verlauf.

Die weiteren untersuchten Zielfunktionen, die wiederum ein Minimierungsproblem darstellen, lauten:

$$f = p^{PTV} \frac{EUD_0^{PTV}}{EUD^{PTV}} + \sum_i p_i^{OAR} \frac{EUD^{OAR}}{EUD_0^{OAR}} \quad (3.66)$$

mit den Gewichtungs- oder Bestrafungsfaktoren p^{PTV} bzw. p^{OAR} und

$$f = \left(\frac{EUD_0^{PTV} - EUD^{PTV}}{D_{ref}} + 1 \right)^{n^{PTV}} + \sum_i \left(\frac{EUD^{OAR} - EUD_0^{OAR}}{D_{ref}} + 1 \right)^{n^{OAR}} \quad (3.67)$$

mit der Referenzdosis D_{ref} . Bei den beschriebenen EUD-basierten Zielfunktionen ist der Optimierungsprozess bemüht, eine möglichst hohe Dosis im Tumervolumen zuzulassen. Dies führt zwangsläufig ohne eine obere Begrenzung der Dosis zu Überdosisierungen im PTV, die zwar in einzelnen Fällen einen Gewinn in der Therapie darstellen können, aber generell unerwünscht sind. Um die Dosisinhomogenitäten im PTV einzuschränken, wird in IKO das PTV als Zielvolumen und gleichzeitig als „virtuelles“ Risikoorgan, das eine obere Toleranzdosis in Form einer vorgegebenen EUD_0^{PTV*} erhält, verwendet.

Aufgrund der Tatsache, dass die Dosisverteilung im Zielvolumen nach ICRU50 zwischen 95% und 107% der Referenzdosis liegen soll und somit im Vergleich zur Dosisverteilung der zu schonenden Risikoorgane bekannt ist, wurde eine gemischte Zielfunktion formuliert, die aus physikalischen und biologischen Bedingungen zusammengesetzt ist:

$$\begin{aligned} f = & \frac{p^{PTV}}{N^{PTV}} \left[\sum_{i=1}^{N^{PTV}} (D_i - D_0^{PTV})^2 \Theta(D_{min} - D_i) \right. \\ & + \sum_{i=1}^{N^{PTV}} (D_i - D_0^{PTV})^2 \Theta(D_i - D_{max}) \left. \right] \\ & + \sum_i p_i^{OAR} \frac{EUD^{OAR}}{EUD_0^{OAR}}. \end{aligned} \quad (3.68)$$

Diese enthält Dosis-basierte Kriterien für das PTV und eine EUD-basierte Bewertung der kritischen Strukturen.

3.3.3 Glättungs-Constraint

Die optimierten Modulationsmatrizen werden mit einem externen Segmentierer (siehe Kapitel 3.5) in eine große Anzahl kleiner MLC-Feldsegmente umgesetzt. Bei der Segmentierung sollten zum einen nicht zu kleine Feldsegmente verwendet werden, da unter anderem dabei die Monitorwerteberechnung fehlerbehaftet ist. Zum anderen sollte vermieden werden, dass die Anzahl der Felder nicht zu hoch wird, da dies zu wesentlich längeren Bestrahlungszeiten führt. Die Optimierung der Modulationsmatrizen ist allerdings nur durch die beschriebenen Bewertungsfunktionen festgelegt. Ein Kriterium, das die Umsetzbarkeit der optimierten Modulationsmatrizen mit MLC-Segmenten beinhaltet, wird dabei nicht berücksichtigt. Dies äußert sich oftmals in sehr unruhigen Fluenzprofilen mit einzelnen Bixel, die einen Modulationsfaktor besitzen, der von den Benachbarten extrem abweicht. Deren Umsetzung führt wiederum zu einer größeren Anzahl von Feldsegmenten, die mit entsprechenden Nachteilen bei der Applikation, Verifikation und Qualitätssicherung verbunden sind.

Um dies zu vermeiden, kann in IKO bereits in der Zielfunktion ein Glättungs-Constraint für die Modulationsmatrizen integriert werden, dessen Wirkungsweise einem Filter entspricht, der vereinzelte Modulationsspitzen und Einbrüche den Modulationswerten der benachbarten Bixel angleicht. Dabei werden z. B. die nächsten Nachbarn in der Richtung der Leafbewegung berücksichtigt:

$$g = \frac{p^G}{Num_{Bixel}} \sum_j \left[\frac{w_j}{(w_{j-1} + w_{j+1})/2} - 1 \right]^2 \quad (3.69)$$

mit dem Bestrafungsfaktor p^G , der Anzahl der Bixel Num_{Bixel} und dem Modulationfaktor w_j des Bixels j . Mit dem Bestrafungsterm g ergibt sich somit die Zielfunktion zu:

$$F = f + g. \quad (3.70)$$

3.4 Optimierungsmethoden in IKO

Grundvoraussetzung für die Anwendung eines iTPS in der klinischen Routine sind angemessene Rechenzeiten des Optimierungsprozesses. Mit der IK-Doseengine steht IKO eine sehr schnelle und gleichzeitig sehr genaue Dosisberechnungsmethode zur Verfügung.

Die Umsetzung der Fluenzmodulation bei der Dosisberechnung im Optimierungsprozess erfolgt durch Erweiterung der IK-Doseengine in Gleichung 3.1 mit der Multiplikation der IK-Elemente IK_{ij} mit den Fluenzmodulationsfaktoren $w(j)$ für jedes Bixel j :

$$D(i) = \sum_j IK_{ij} \cdot w(j). \quad (3.71)$$

3.4.1 Deterministische Methoden

Als deterministisch bezeichnet man ein Verfahren, dessen Verlauf zu jedem Zeitpunkt genau bestimmt ist. Dies bedeutet, dass kein zufälliges stochastisches Ereignis den Ablauf verändern kann. Gemeinsam haben deterministische und stochastische Verfahren, dass ein Variablensatz so verändert wird, bis man ein Minimum der durch diese Variablen definierten Zielfunktion möglichst genau erreicht. Im Gegensatz zu stochastischen Methoden ist bei deterministischen Methoden die Suchrichtung jedoch in jedem Iterationsschritt vordefiniert.

Zur Bestimmung der Suchrichtung gibt es verschiedene Möglichkeiten. Bei dem weit verbreiteten Gradientenverfahren des steilsten Abstiegs (Steepest Descent) nutzt man den aus der Analysis bekannten Umstand, dass der Gradient einer Funktion in Richtung des steilsten Abstiegs zeigt. Das Verfahren benötigt an beliebiger Stelle nur die Information über den Funktionswert, dessen Gradienten und Strategien für die Schrittweitenbestimmung. Die Methode des steilsten Abstiegs zeichnet sich durch die Schnelligkeit einer einzelnen Iteration aus, benötigt jedoch relativ viele Iterationsschritte bis zur Konvergenz.

Die Problemstellung der inversen Planung erfordert die Berücksichtigung der Nichtnegativitätsbedingung der zu optimierenden Bixelgewichte w_j , die bei der Steepest Descent Methode nicht implementiert werden kann. Ein mögliches Verfahren stellt das der projizierten Gradienten dar, bei dem lineare Ungleichungen als Nebenbedingung verwendet werden können. In seiner Funktionsweise ist das Verfahren des projizierten Gradienten dem Verfahren des steilsten Abstiegs sehr ähnlich. Liegt allerdings eine gefundene Abstiegsrichtung in einem unzulässigen Bereich, der die Nebenbedingung nicht erfüllt, so wird der Gradient mit Hilfe einer Projektion auf den Rand des gültigen Bereichs projiziert.

3.4.1.1 L-BFSG-B

Beim allgemeinen Newton-Verfahren wird die zu optimierende Funktion f im aktuellen Näherungspunkt \vec{x}_k durch eine quadratische Funktion approximiert:

$$q(\vec{x}) = f(\vec{x}_k) + (\vec{x} - \vec{x}_k)^T \nabla f(\vec{x}_k) + \frac{1}{2} (\vec{x} - \vec{x}_k)^T \mathbf{H}(\vec{x}_k) (\vec{x} - \vec{x}_k). \quad (3.72)$$

Dabei ist $\mathbf{H}(\vec{x}_k)$ die Hesse-Matrix die zweite Ableitung der Funktion f im Punkt \vec{x}_k . Ist $\mathbf{H}(\vec{x}_k)$ positiv definit, so hat $q(\vec{x})$ an der Stelle \vec{x}_{k+1} mit $\nabla q(\vec{x}_k) = 0$ ein globales Minimum, und man erhält für das Newton-Verfahren die folgende Iterationsvorschrift:

$$\vec{x}_{k+1} = \vec{x}_k - \mathbf{H}^{-1}(\vec{x}_k) \nabla f(\vec{x}_k), \quad (3.73)$$

mit der inversen Hesse-Matrix $\mathbf{H}^{-1}(\vec{x}_k)$. Das Verfahren hat eine sehr hohe Konvergenzgeschwindigkeit. Allerdings stehen dem einige Nachteile gegenüber: So konvergiert das Verfahren nur für hinreichend gute Startwerte. Das Verfahren stellt im Allgemeinen kein Abstiegsverfahren dar, sondern nur wenn $\mathbf{H}(\vec{x}_k)$ positiv definit ist. Es gibt keine Schrittweitensteuerung. Und es erfordert einen sehr hohen Rechenaufwand, die inverse Hesse-Matrix $\mathbf{H}^{-1}(\vec{x}_k)$ zu bestimmen.

Die Nachteile des Newton-Verfahrens konnten mit dem Quasi-Newton-Verfahren behoben werden. Dabei wird nicht die Hesse-Matrix $\mathbf{H}(\vec{x}_k)$ sondern eine positiv definite, symmetrische Matrix $\mathbf{B}_k(\vec{x}_k)$, die in jedem Iterationsschritt neu berechnet wird und eine Approximation der Hesse-Matrix darstellt, verwendet. Damit ergibt sich der Iterationsschritt zu:

$$\vec{x}_{k+1} = \vec{x}_k - \lambda_k \mathbf{B}_k(\vec{x}_k) \nabla f(\vec{x}_k), \quad (3.74)$$

mit der Schrittweite λ_k .

Der in IKO implementierte Gradientenalgorithmus L-BFGS-B [178], der auf einem Quasi-Newton-Verfahren basiert, versucht eine nicht-lineare Funktion f mit n Variablen, die der Anzahl der Bixelgewichte entspricht, zu minimieren:

$$\min f(\vec{x}),$$

dabei können obere und untere Grenzen zur Beschränkung von \vec{x} angegeben werden:

$$\vec{l} \leq \vec{x} \leq \vec{u}. \quad (3.75)$$

Zur Bestimmung der zulässigen Gradientenrichtungen unter Berücksichtigung der Nebenbedingungen wird ein Gradienten-Projektions-Algorithmus verwendet. Die sich in jedem Iterationsschritt wiederholende Aktualisierung der Hesse-Matrix-Approximation $\mathbf{B}_k(\vec{x}_k)$ erfolgt über eine BFGS-Methode [136], die deren Speicherbedarf wesentlich reduziert, so dass das Verfahren für Optimierungen mit sehr hoher Variablenanzahl n anwendbar ist.

Der Ablauf einer Iteration k läuft folgendermaßen ab: Der Iterationspunkt x_k , der zugehörige Funktionswert $f(x_k)$, der Gradient $g(x_k)$ und die positiv definite, Speicherplatz-reduzierte Approximation B_k sind im Iterationsschritt $k - 1$ bestimmt worden. Damit kann f im Punkt x_k durch folgende quadratische Gleichung angenähert werden:

$$m_k(\vec{x}) = f(\vec{x}_k) + g_k^T(\vec{x} - \vec{x}_k) + \frac{1}{2}(\vec{x} - \vec{x}_k)^T \mathbf{B}_k(\vec{x} - \vec{x}_k). \quad (3.76)$$

Anschließend wird m_k durch eine Gradienten-Projektions-Methode minimiert. Nach der Approximation von \tilde{x}_{k+1} wird die Schrittweite λ_k anhand einer Liniensuchmethode ermittelt und nach Gleichung 3.74 kann x_{k+1} berechnet werden. Daraus ergeben sich neben dem Funktionswert $f(x_{k+1})$ und dem Gradienten $g(x_{k+1})$ über die BFGS-Update-Formel die Matrix B_{k+1} :

$$B_{k+1} = V_k^T B_k V_k + \frac{s_k s_k^T}{y_k^T s_k} \quad (3.77)$$

mit

$$s_k = x_{k+1} - x_k, \quad y_k = g_{k+1} - g_k, \quad (3.78)$$

$$y_k = \nabla f(x_{k+1}) - \nabla f(x_k) \quad \text{und} \quad V_k = 1 - \frac{y_k s_k^T}{y_k^T s_k}. \quad (3.79)$$

3.4.1.2 FSQP

Neben dem Quasi-Newton-Verfahren L-BFGS-B ist in IKO ein zweiter deterministischer Optimierungsalgorithmus implementiert. Dabei handelt es sich um den am ISR (Institute for Systems Research) der Universität von Maryland entwickelten FSQP Code (engl.: Feasible Sequential Quadratic Programming). FSQP beinhaltet zwei Algorithmen (FSQP-AL [132] und FSQP-NL [23]), die auf SQP basieren und so modifiziert wurden, dass brauchbare (feasible) Iterationen erzeugt werden.

FSQP-AL beinhaltet eine monotone Liniensuchmethode, d. h. es werden nur Iterationsschritte akzeptiert, die bei jeder Iteration zur Minimierung der Zielfunktion führen. Demgegenüber muss bei der nicht-monotonen Suchmethode FSQP-NL nur jede vierte Iteration zu einer Verbesserung der Zielfunktion führen. In FSQP ist es generell möglich, mehrere

Zielfunktionen gleichzeitig zu optimieren, die lineare und nicht-lineare Nebenbedingungen enthalten können. Damit zeichnet sich gegenwärtig FSQP als eines der flexibelsten und effektivsten Gradientenverfahren für allgemeine Aufgabenstellungen mit sehr großer Variablenanzahl aus. Herausragende Eigenschaften der SQP Verfahren sind ihre schnelle Konvergenz und eine geringe Anzahl benötigter Funktionsauswertungen im Vergleich zu anderen Verfahren.

FSQP ist zur Optimierung von Problemstellungen (P) geeignet, die als lineare und nicht-lineare Zielfunktionen f_i formuliert werden können und lineare und nicht-lineare Nebenbedingungen g_j und h_j enthalten, der Form:

$$\begin{aligned}
 (P) \quad & \text{minimieren} \quad \max_{i \in I^f} \{f_i(x)\} \quad \text{mit} \quad x \in \mathbb{R} \\
 \text{mit} \quad & I^f = \{1, \dots, n_f\}, \quad f_i : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}, \quad i = 1, \dots, n_f \\
 \text{und} \quad & \forall x \quad \text{gilt:} \\
 & bl \leq x \leq bu, \quad \text{mit} \quad bl \in \mathbb{R}, \quad bu \in \mathbb{R} \\
 & g_j(x) \leq 0, \quad j = 1, \dots, n_i; \quad g_j : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}, \quad i = 1, \dots, n_i \\
 & h_j(x) = 0, \quad j = 1, \dots, n_e; \quad h_j : \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}, \quad i = 1, \dots, n_e
 \end{aligned}$$

Dabei kann mit bl eine untere Grenze und bu eine obere Grenze für x festgelegt werden.

Der Lösungsansatz der SQP-Methode besteht darin, dass ein quadratisches Hilfsproblem formuliert wird, welches durch Linearisierung der Nebenbedingungen und quadratischen Schätzung der Lagrange-Funktion $F(x)$ erhalten werden kann, mit :

$$F(x) := f(x) - \sum_{i \in I} \lambda_i c_i(x) \quad (3.80)$$

Zur Formulierung des Problems setzt man zu vorgegebenem $x_k \in \mathbb{R}^n$ und $\lambda_k \in \mathbb{R}^m$, wobei $k \in 0, 1, 2, \dots$ den Iterationsschritt angibt, folgende Größen:

$$f := f(x_k) \quad (3.81)$$

$$g := \nabla f(x_k) \quad (3.82)$$

$$W^k := \nabla^2 f(x_k) - \sum_{i \in I} \lambda_i^k \nabla^2 c_i(x_k) \quad (3.83)$$

$$\text{mit} \quad \nabla = \frac{\partial}{\partial x} \quad \text{und} \quad \nabla^2 := \nabla \nabla^T \quad (3.84)$$

und definiert das zugehörige quadratische Hilfsproblem QP:

$$\min \left(q(\delta x) = \frac{1}{2} \Delta x^T W^T \Delta x + g^T \Delta x \right) \quad (3.85)$$

unter den linearisierten Nebenbedingungen

$$\nabla c_i(x_k)^T \Delta x + c_i(x_k) \geq 0 \quad i \in I \quad (3.86)$$

mit

$$\Delta x \in \mathbb{R}^n : \quad \text{Newton} - \text{Korrektur} \quad (3.87)$$

Ist ein Punkt x , der alle Nebenbedingungen erfüllt, gefunden, so kann eine Richtung d_0 berechnet werden, indem ein mit einem Standardalgorithmus das Hilfsproblem QP mit der positiv definiten Matrix H der Langrange-Funktion $F(x)$ gelöst wird. d_0 ist eine Abstiegsrichtung der Objective Function. Anschließend wird eine beliebig durchführbare Abstiegsrichtung $d^1 = d^1(x)$ berechnet [132]. Damit kann für einen bestimmten skalaren Wert ρ mit $\rho = \rho(x) \in [0, 1]$ eine durchführbare Abstiegsrichtung $d = (1 - \rho)d^0 + \rho d^1$ erhalten werden, die sich d^0 asymptotisch annähert. Letztendlich wird eine Korrektur zweiter Ordnung $d^\sim = d^\sim(x, d, H)$ berechnet und mit einer Liniensuche vom Typ Armijo mit $x_{k+1} = x_k + t_k d + t_k^2 d^\sim$ eine verbesserte Lösung x_{k+1} und neue Lagrangemultiplikatoren λ_{k+1} im k -ten Iterationsschritt ermittelt. Über eine BFGS-Formalismus [136] wird die approximierende Hesse-Matrix H_{k+1} erneuert:

$$H_{k+1} = H_k + \left(1 + \frac{q_k^T H_k q_k}{r_k^T q_k} \right) \frac{r_k r_k^T}{r_k^T q_k} - \frac{1}{r_k^T q_k} (r_k (H_k q_k)^T + (H_k q_k) r_k^T) \quad (3.88)$$

mit

$$q_k = g(x_{k+1}) - g(x_k) \quad \text{und} \quad r_k = x_{k+1} - x_k. \quad (3.89)$$

Die Optimierung bricht ab, falls der Betrag der Abstiegsrichtung $d_k^k \leq \epsilon$ ist und die Summe der $\sum_{j=1}^{n_e} h_j \leq \epsilon_e$ ist.

Die nicht-monotone Suchmethode FSQP-NL ist wesentlich differenzierter und wurde zur Optimierung eines Bestrahlungsplans nicht angewandt. Deshalb wird an dieser nur auf sie verwiesen [23].

3.4.1.3 Implementierung der Gradientenmethoden L-BFGS-B und FSQP

Sowohl für L-BFGS-B als auch für FSQP ist es notwendig, neben der Formulierung der Zielfunktion, wie sie z. B. im Falle einer physikalischen Formulierung in Gleichung 3.43 dargestellt ist, den Gradienten der verwendeten Zielfunktion f anzugeben. Dieser ergibt sich z. B. für den Zielvolumenterm f^{PTV} mit den Dosisgrenzen D_{min} bzw. D_{max} , dem Gewichtungsfaktor p^{PTV} und σ , der die Steilheit der Stufenfunktion, die mit der Fehlerfunktion umgesetzt wird, bestimmt, zu:

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial w_j} = p^{PTV} \sum_{i=1}^{N^{PTV}} IK_{ij} & \left[\frac{\sigma}{\sqrt{\pi} D_{max}} e^{-\sigma^2 [1 - \frac{D_i}{D_{max}}]^2} (D_i - D_{max})^2 \right. \\ & + (0.5 - 0.5 \operatorname{erf} \left(\sigma [1 - \frac{D_i}{D_{max}}] \right)) 2 (D_i - D_{max}) \\ & - \frac{\sigma}{\sqrt{\pi} D_{min}} e^{-\sigma^2 [1 - \frac{D_i}{D_{min}}]^2} (D_i - D_{min})^2 \\ & \left. + (0.5 - 0.5 \operatorname{erf} \left(-\sigma [1 - \frac{D_i}{D_{min}}] \right)) 2 (D_i - D_{min}) \right]. \end{aligned} \quad (3.90)$$

Betrachtet man in Gleichung 3.90 nur den Term:

$$\frac{\sigma}{\sqrt{\pi} D_{max}} e^{-\sigma^2 [1 - \frac{D_i}{D_{max}}]^2} (D_i - D_{max})^2 \quad (3.91)$$

und setzt man für σ die Werte 1000 bzw. 3000 ein, so ergibt sich, wie in Abbildung 3.9 dargestellt ist, dass man für $\sigma > 3000$ den Term 3.91 bei der Berechnung des Gradienten in guter Näherung nicht berücksichtigen muss. Die Rechenzeit zur Gradientenbildung kann somit reduziert werden und der Gradient wird folgendermaßen berechnet:

$$\begin{aligned} \frac{\partial f}{\partial w_j} \approx p^{PTV} \sum_{i=1}^{N^{PTV}} IK_{ij} & \left[(0.5 - 0.5 \operatorname{erf} \left(\sigma [1 - \frac{D_i}{D_{max}}] \right)) 2 (D_i - D_{max}) \right. \\ & \left. - (0.5 - 0.5 \operatorname{erf} \left(-\sigma [1 - \frac{D_i}{D_{min}}] \right)) 2 (D_i - D_{min}) \right]. \end{aligned} \quad (3.92)$$

Des Weiteren führt die Einschränkung der nichtnegativer Bixelgewichtungen zu $w_j \geq 0$. Zudem ist es sinnvoll den Suchraum mit Hilfe einer oberen Schranke für die Bixelgewichte w_j zu beschränken. In FSQP ist die Wahl zusätzlicher Nebenbedingungen und die gleichzeitige Berücksichtigung mehrerer Zielfunktionen möglich. Schließlich können bei beiden Algorithmen die Abbruchkriterien festgelegt werden.

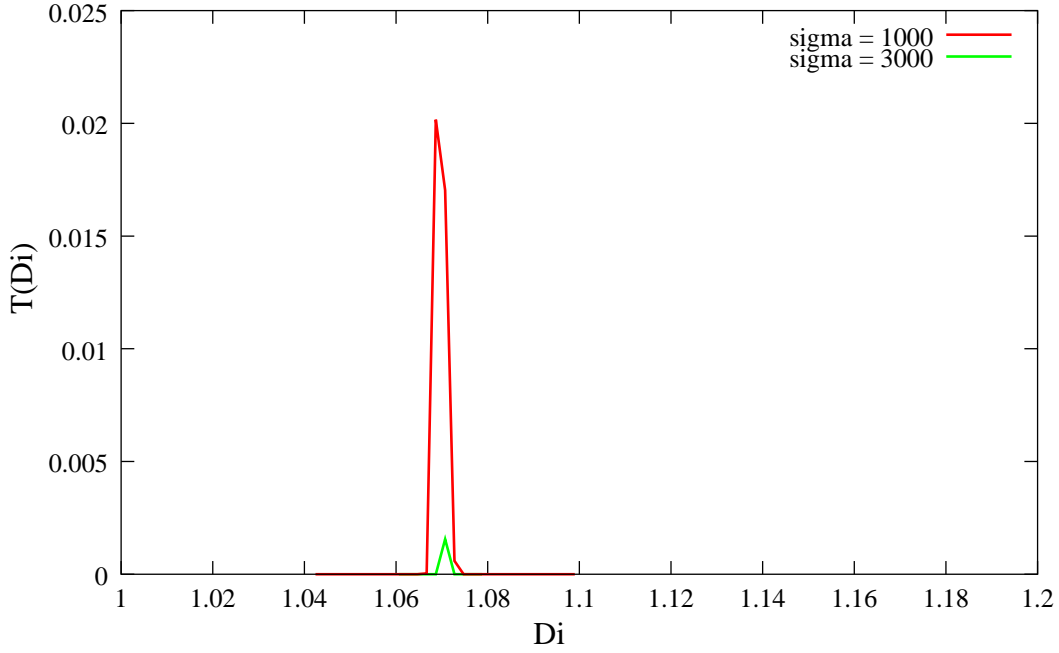


Abbildung 3.9: Beitrag des Terms $T(D_i)$ 3.91 zu Gleichung 3.90 mit $D_{max}=107\%$ und $\sigma = 1000$ und 3000 .

3.4.1.4 $IMCO_{++}$

In IMCO bzw. $IMCO_{++}$ werden die Fluenzprofile aus den IKs über einen Rückkopplungsprozess optimiert, so dass die Kriterien einer physikalischen Zielfunktion erfüllt sind. Dabei wird zur Dosisberechnung und zur Bestimmung der IKs ein Monte-Carlo-Code verwendet. Neben dem MMms-Algorithmus, der von Scherer et al [150] entwickelt wurde, steht auch XVMC zur Verfügung. Nach vorgegebener Anzahl simulierter Photonen wird das Dose-Scoring unterbrochen und die Fluenzprofile nach voxelweisem Abfragen und Bewerten der Zielfunktion moduliert. In den nachfolgenden Schritten wird die Dosisdeposition mit den veränderten Fluenzprofilen fortgesetzt und kontinuierlich aufsummiert. Anschließend wird die Zielfunktion erneut abgefragt, bis eine vorgegebene Anzahl von Optimierungsschritten erreicht ist.

$IMCO_{++}$ basiert auf einem nicht-iterativen Optimierungsverfahren, das über einen Rückkopplungsprozess die Fluenzprofile optimiert, so dass die Kriterien einer physikalischen Zielfunktion erfüllt werden. Im Gegensatz zu den beschriebenen Gradientenmethoden werden in $IMCO_{++}$ die in jedem Optimierungsschritt k veränderten Bixelgewichte w_j^k nicht verworfen, sondern aufaddiert. Die der Enddosis dann korrespondierenden optimierten w_j^m ergeben sich somit aus der geometrischen Mittelung der in den m verschiedenen Regelungsschritten bestimmten Bixelgewichte w_j^k :

$$w_j^m = \frac{w_j^1 + w_j^2 + \dots + w_j^k + \dots + w_j^m}{m} \quad (3.93)$$

Ausgehend von den berechneten inversen Kernel bei der IK-Simulation und einer Startkonfiguration der Bixelgewichte w_j^0 ermittelt der rückgekoppelte Regelungsalgorithmus zum k-ten Optimierungsschritt die Bixelgewichte w_j^k , welche die Zielkriterien minimieren. Zur Dosisberechnung wurde ursprünglich in IMCO [20] bzw. $IMCO_{++}$ [57] anhand der Bixelgewichte w_j^k des k-ten Optimierungsschritts einer MC-Simulation durchgeführt. In IKO wird stattdessen die IK-Doseengine verwendet. Die Rechenzeiten konnten damit von einigen Stunden auf wenige Minuten reduziert werden, falls man den Prozess der IK-Simulation mit einer Rechenzeit von etwa 30 Minuten, der für beide Methoden erfolgen muss, nicht mitberücksichtigt. Die Bixelgewichte w_j^k werden nach der voxelweisen Abfrage und Bewertung gemäß der Zielfunktion moduliert. In den nachfolgenden Schritten wird wiederum mit den IKs und den neuen w_j^k eine neue Dosisverteilung D_i^k ermittelt und anschließend die Zielvorgaben abgefragt, bis die vorgegebenen m Optimierungsschritte erreicht sind. In Abbildung 3.10 ist der Verlauf der $IMCO_{++}$ -Optimierung schematisch dargestellt.

Das Prinzip der Bixelgewichtsberechnung in $IMCO_{++}$ basiert auf der voxelweisen Beurteilung einer gegebenen Dosisverteilung und der daraus resultierenden Mittelwertbildung der Bixelgewichte w_j . Sei nun eine Dosisverteilung $D(\vec{w}^{k-1})$ gegeben, so ergibt sich bei der Betrachtung nur eines PTV-Voxels i das erforderliche Bixelgewicht w_j^k , um im Voxel i die gewünschte Dosis D_0^{PTV} zu erhalten, zu

$$w_j^k = \frac{D_0^{PTV}}{D_i}. \quad (3.94)$$

Mit der Hinzunahme aller N Voxel des PTV und OAR, die vom Bixel j einen Dosisbeitrag erhalten, ergibt sich der Mittelwert:

$$w_j^k = \frac{1}{N} \left[\sum_{i \in PTV} \frac{D_0^{PTV}}{D_i} + \sum_{OAR} \sum_{i \in OAR} \frac{D_0^{OAR}}{D_i} \right]. \quad (3.95)$$

Dies führt allerdings dazu, dass jedes Voxel mit dem gleichen Gewicht $\frac{1}{N}$ berücksichtigt wird, unabhängig davon, ob der Kernelbeitrag IK_{ij} gering oder hoch ist. Eine wesentliche Verbesserung dieser einfachen Fluenzmodulationsbestimmung bestand in der Berücksichtigung der Kernelbeiträge. Zudem war es notwendig, bei dem konkurrierenden Prozess zwischen der Erfüllung der Zielkriterien für das PTV und der OARs Gewichtungsfaktoren λ_{PTV} bzw. λ_{OAR} der jeweiligen VOIs einzuführen. Des Weiteren wurden Bestrafungsfaktoren der physikalischen Nebenbedingungen wie Dosisminima-, Dosismaxima- und DV-Constraints eingeführt. Hierdurch konnte der Optimierungsprozess entscheidend beeinflusst werden.

Damit erhält man folgende Formulierung zur Bestimmung der w_j^k s in $IMCO_{++}$:

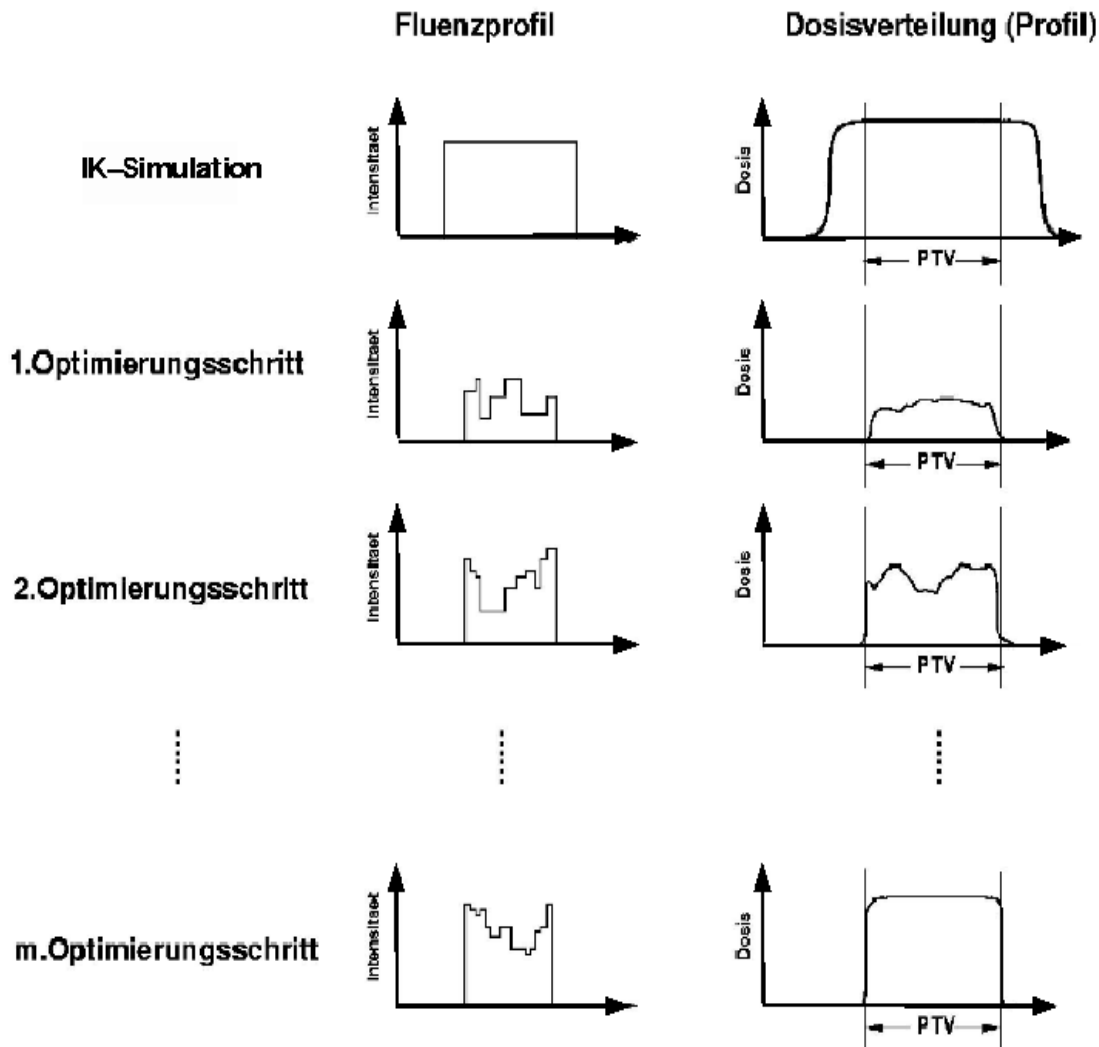


Abbildung 3.10: Schematischer Verlauf der $IMCO_{++}$ -Optimierung. Zu Beginn werden N Photonen mit offenem Strahlprofil simuliert und die IKs bestimmt. Anschließend werden an Hand der Dosisverteilung und der Abfrage der Zielkriterien die Bixelgewichte w_j^1 ermittelt. Die Dosis wird gelöscht und mit den neuen w_j^1 eine neue Dosisverteilung berechnet. In den folgenden Optimierungsschritten wiederholt sich dieser Prozess bis die gewünschte Anzahl m an Optimierungsschritten erreicht wird. Die neuen w_j^k ergeben sich dabei jeweils aus dem Mittelwert der bestimmten Bixelgewichte der einzelnen Optimierungsschritte k .

$$w_j^k = \frac{1}{\rho_j} \left[\sum_{i \in PTV} \lambda_{PTV} IK_{ij} p_{PTV}^{constr} \frac{D_0^{PTV}}{D_i} + \sum_{OAR} \sum_{i \in OAR} \lambda_{OAR} IK_{ij} p_{OAR}^{constr} \frac{D_0^{OAR}}{D_i} \right] \quad (3.96)$$

mit der Normierung

$$\rho_j = \sum_{i \in PTV} \lambda_{PTV} I K_{ij} p_{PTV}^{constr} + \sum_{OAR} \sum_{i \in OAR} \lambda_{OAR} I K_{ij} p_{OAR}^{constr}. \quad (3.97)$$

Die Bestrafungsfaktoren p_{PTV}^{constr} und p_{OAR}^{constr} ergeben sich aus der Nichteinhaltung der physikalischen Nebenbedingungen. So ist im Falle eines Dosismaximum-Constraints für das PTV:

$$p_{PTV}^{constr} = \Theta(D_i - D_{max})(D_i - D_{max}) \quad (3.98)$$

$$\Theta(D_i - D_{max}) = \begin{cases} 1, & D_i > D_{max} \\ 0, & D_i \leq D_{max}. \end{cases} \quad (3.99)$$

3.4.2 Stochastische Methoden

Im Gegensatz zu genetischen Algorithmen oder Evolutionsstrategien werden Simulated Annealing und verwandte Algorithmen wie Greedy, Treshold Accepting [45] und Great Deluge [44], die jeweils eine neue Konfiguration aus der aktuellen generieren, als physikalisch motivierte Alt-Neu-Verbesserungsheuristiken bezeichnet. Die verschiedenen Alt-Neu-Verbesserungsheuristikverfahren unterscheiden sich hauptsächlich in der Wahl der Vorschrift, nach welcher eine neue Konfiguration τ ausgehend von einer Konfiguration σ angenommen werden soll. Diese wird bei den physikalischen Optimierungsverfahren vollständig durch die Definition einer Übergangswahrscheinlichkeit $p(\sigma \rightarrow \tau)$ charakterisiert.

Sehr einfache Vorschriften zur Akzeptanz eines Übergangs beinhalten z. B. das Random Walk Verfahren, bei dem jede neue Konfiguration akzeptiert wird:

$$p(\sigma \rightarrow \tau) = 1 \quad (3.100)$$

oder das Greedy (engl.: gierig) Verfahren, das jeden Sprung von einer Konfiguration σ zu einer benachbarten Konfiguration, was auch als Move bezeichnet wird, nur akzeptiert, wenn es zu einer Verbesserung oder zumindest zu einem gleich guten Ergebnis führt:

$$p(\sigma \rightarrow \tau) = \Theta(-\Delta\mathcal{H}) \quad (3.101)$$

mit der Energiefunktion \mathcal{H} und der Stufenfunktion Θ

$$\Theta(-\Delta\mathcal{H}) = \begin{cases} 1 & -\Delta\mathcal{H} \geq 0 \\ 0 & \text{sonst} \end{cases} \quad (3.102)$$

und

$$\Delta\mathcal{H} = \mathcal{H}(\tau) - \mathcal{H}(\sigma). \quad (3.103)$$

Das Random Walk Verfahren wird verwendet, wenn keine groben Strukturen in der Energielandschaft (Search Space) vorhanden sind und hoffen kann, dass zufällig gute Konfigurationen gefunden werden. Wohingegen Greedy vor allem dann sinnvoll wird, wenn das Problem eine Energielandschaft aufweist mit nur einem Minimum, so dass der Suchlauf zwangsläufig in diesem Punkt enden muss. Doch mit Greedy landet man bei Problemen mit einer komplizierteren Energielandschaft in einem lokalen Minimum.

Der Großteil der zu optimierenden Probleme, für die ein stochastisches Verfahren in Frage kommt, weisen allerdings Energielandschaften auf, die zwischen den erwähnten Extremen liegen und durch eine große Anzahl lokaler Optima und ausgedehnter Berg- und Tallandschaften geprägt sind. Ohne dem Prinzip der Akzeptanz von schlechteren Zuständen bleibt man meist in einem lokalen Minimum gefangen. Es müssen Steuerungsparameter implementiert werden, die dafür sorgen, dass anfänglich wie beim Random Walk alle Veränderungen akzeptiert und allmählich wie beim Greedy-Verfahren nur noch Verbesserungen angenommen werden. Als sinnvoller Steuerparameter hat sich wie in der Physik beim Abkühlvorgang von Systemen eine Art Temperatur erwiesen, die die Akzeptanz von Konfigurationen mit schlechterem Ergebnis regelt.

3.4.2.1 Simulated Annealing

Simulated Annealing wurde 1983 entwickelt [80] und ist der klassische Algorithmus in der Physik, um komplexe Systeme zu simulieren und deren Zustände niedriger Energie, für die keine analytischen Verfahren existieren oder die eine sehr hohe Nichtlinearität besitzen, aufzufinden. Dazu gehören z. B. Spingläser, die aus einzelnen Eisenatomen bestehen und in einen unmagnetischen Goldkristall gebracht werden. Das Spinglas-Verhalten zeichnet sich durch konkurrierende ferromagnetische- und antiferromagnetische Wechselwirkungen aus.

Im Gegensatz zum Random Walk, bei dem aufeinanderfolgende Zustände σ_i im Lösungsraum Γ unabhängig voneinander gewählt werden und die Übergangswahrscheinlichkeit Eins beträgt, wurde von Metropolis et al. [112] bereits 1953 ein anderer Markov-Prozess

vorgeschlagen, bei dem jeder benachbarte Zustand mit einer geeigneten Übergangswahrscheinlichkeit $p(\sigma_i \rightarrow \sigma_{i+1})$ erreicht werden kann. Es müsste möglich sein, eine entsprechende Übergangswahrscheinlichkeit $p(\sigma_i \rightarrow \sigma_{i+1})$ zu finden, so dass die Verteilungsfunktion der Zustände $P(\sigma)$ des Systems im Limes $i \rightarrow \infty$ gegen die Boltzmann-Verteilung konvergiert:

$$P(\sigma) = P_T^{eq}(\sigma) = \frac{1}{Z} \exp\left(-\frac{\mathcal{H}(\sigma)}{k_B T}\right). \quad (3.104)$$

Das System befindet sich somit im thermischen Gleichgewicht $P_T^{eq}(\sigma)$ der Temperatur T . Dabei ist k_B die Boltzmann-Konstante und Z die Zustandssumme:

$$Z = \sum_{i \in \Gamma} \exp\left(-\frac{\mathcal{H}(\sigma)}{k_B T}\right). \quad (3.105)$$

Eine hinreichende Bedingung für die Konvergenz der Wahrscheinlichkeitsverteilung $P(\sigma)$ der Zustände in der Markov-Kette gegen die Boltzmannverteilung des thermischen Gleichgewichts stellt das Prinzip *detailed balance* (detailliertes Gleichgewicht) dar:

$$P(\sigma)p(\sigma \rightarrow \tau) = P(\tau)p(\tau \rightarrow \sigma). \quad (3.106)$$

Setzt man nun die Boltzmann-Verteilung 3.104 in Gleichung 3.106 ein, so sieht man, dass *detailed balance* erfüllt ist, falls das Verhältnis der Übergangswahrscheinlichkeiten durch:

$$\frac{p(\sigma \rightarrow \tau)}{p(\tau \rightarrow \sigma)} = \frac{P(\tau)}{P(\sigma)} = \exp\left(-\frac{\Delta \mathcal{H}}{k_B T}\right) \quad (3.107)$$

mit $\Delta \mathcal{H} = \mathcal{H}(\tau) - \mathcal{H}(\sigma)$ gegeben ist.

Das Verhältnis der Übergangswahrscheinlichkeiten für einen Move $\sigma \rightarrow \tau$ und den inversen Move $\tau \rightarrow \sigma$ hängt folglich nur von der Energieänderung $\Delta \mathcal{H}$ ab. Eine häufig verwendete Übergangswahrscheinlichkeit $p(\sigma \rightarrow \tau)$, die auch in IKO implementiert wurde, ist das Metropolis-Kriterium:

$$p(\sigma \rightarrow \tau) = \begin{cases} 1 & \text{falls } \Delta \mathcal{H} < 0 \\ \exp\left(-\frac{\Delta \mathcal{H}}{k_B T}\right) & \text{sonst.} \end{cases} \quad (3.108)$$

Nach dem Metropolis-Kriterium wird ein neuer Zustand immer dann angenommen, wenn er besser oder wenigstens genau so gut ist wie der aktuelle. Er wird allerdings nur mit

einer bestimmten Wahrscheinlichkeit akzeptiert, wenn der vorgeschlagene neue Zustand eine höhere Energie als die bisherige besitzt. Dabei ist die Temperatur T ein Kontrollparameter, der die Akzeptanz ungünstiger Zustände steuert, k_B wird in der Regel zu eingesetzt. Es ist leicht zu sehen, dass Gl.3.108 das Metropolis-Kriterium *detailed balance* erfüllt.

Der Metropolis-Algorithmus versucht, den zeitlichen Verlauf der Zustände eines Systems zu simulieren. Unter Ausnutzung des Prinzips der Ergodizität, das Simulated Annealing erfüllt, kann man aus den Zeitmittelwerten die Scharmittelwerte berechnen, die zur Bestimmung von Erwartungswerten von Observablen herangezogen werden.

In einem ergodischen System gilt, nach Ehrenfest (1911), dass die Phasenraumtrajektorie, die an eine Hyperfläche $\mathcal{H} = \text{const}$ gebunden ist, im Laufe der Zeit jedem Punkt des Phasenraums beliebig nahe kommt. Der Scharmittelwert ist also nichts anderes als der Zeitmittelwert.

Befindet sich ein System im thermischen Gleichgewicht, so kann der thermische Erwartungswert einer Observablen \mathcal{A} auch als statistischer Mittelwert berechnet werden. Man summiert dazu über alle $\sigma \in \Gamma$ des Phasenraums Γ und gewichtet jede Konfiguration mit ihrer Wahrscheinlichkeit $P_T(\sigma)$:

$$\langle \mathcal{A} \rangle = \sum_{\sigma \in \Gamma} \mathcal{A}(\sigma) P_T^{eq}(\sigma) = \frac{1}{Z} \sum_{\sigma \in \Gamma} \mathcal{A}(\sigma) \exp \left(-\frac{\mathcal{H}(\sigma)}{k_B T} \right). \quad (3.109)$$

.

Betrachtet man den Erwartungswert des Hamiltonians \mathcal{H} bzw. der Energie, so erhält man:

$$\langle \mathcal{H} \rangle = \frac{1}{Z} \sum_{\sigma \in \Gamma} \mathcal{H}(\sigma) \exp \left(-\frac{\mathcal{H}(\sigma)}{k_B T} \right). \quad (3.110)$$

Die spezifische Wärme ergibt sich durch Ableiten der Energie nach der Temperatur:

$$\begin{aligned} \langle \mathcal{C} \rangle &= \frac{\partial \mathcal{H}}{\partial T} = \frac{\partial}{\partial T} \frac{1}{Z} \sum_{\sigma \in \Gamma} \mathcal{H}(\sigma) \exp \left(-\frac{\mathcal{H}(\sigma)}{k_B T} \right) = \frac{1}{k_B T^2} (\langle E^2 \rangle - \langle E \rangle^2) \\ &= \frac{1}{k_B T^2} \text{Varianz}(\mathcal{H}). \end{aligned} \quad (3.111)$$

Man kann nach Gleichung 3.109 die Erwartungswerte der Observablen durch Mittelung über alle Konfigurationen $\sigma \in \Gamma$ des Phasenraums berechnen. Diese Mittelung ist allerdings aufgrund der Anzahl der Zustände praktisch nicht möglich. Würde man sich in IKO auf eine 10-stufige Bixelgewichtung beschränken, so ergäben sich bereits mit diesem

einfachen 10-Niveau-System aus ca. 600 Bixel eine Aufsummierung über 10^{600} Zustände. Man ist deshalb auf Näherungsmethoden angewiesen.

Die einfachste Näherung besteht in der zufälligen Auswahl von M Konfigurationen. Dieses Verfahren wird als *Simple Sampling* bezeichnet. Aus den gewählten Konfigurationen wird jeweils $\mathcal{A}(\sigma)$ und $\mathcal{H}(\sigma)$ berechnet und anschließend über alle einzelnen Messwerte gemittelt:

$$\bar{\mathcal{A}} = \frac{\sum_{i=1}^M \mathcal{A}(\sigma_i) P_T^{eq}(\sigma_i)}{\sum_{i=1}^M P_T^{eq}(\sigma_i)} \quad (3.112)$$

Für $M \rightarrow \infty$ geht $\bar{\mathcal{A}} \rightarrow \langle \mathcal{A} \rangle$.

Das Problem dieser Näherung besteht darin, dass bei tiefen Temperaturen nur sehr wenige Konfigurationen einen Beitrag zum Erwartungswert liefern, da für die meisten der Konfigurationen das entsprechende Boltzmann-Gewicht $P_T^{eq}(\sigma_i)$ verschwindend klein ist. Wählt man nur zufällige Konfigurationen, so erhält man mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit nur unwichtige Zustände und somit eine entsprechend schlechte Näherung des Erwartungswerts.

Um eine gute Näherung für den Erwartungswert zu erhalten, ist jedoch meistens ausreichend, wenn über eine geringe Anzahl von Zuständen gemittelt wird, die mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit $P(\sigma_i)$ erzeugt werden. Bei dem als *Importance Sampling* bezeichneten Verfahren entspricht $P(\sigma_i)$ genau der Wahrscheinlichkeit, mit der σ_i vorkommen sollte, nämlich der Wahrscheinlichkeit im thermischen Gleichgewicht $P_T^{eq}(\sigma_i)$. Konvergiert nun $P(\sigma_i)$ gegen $P_T^{eq}(\sigma_i)$, kann der Mittelwert der Observablen $\bar{\mathcal{A}}$ aus den gebildeten Messwerten berechnet werden:

$$\bar{\mathcal{A}} = \frac{\sum_{i=1}^M \mathcal{A}(\sigma_i) P_T^{eq}(\sigma_i) / P(\sigma_i)}{\sum_{i=1}^M P_T^{eq}(\sigma_i) / P(\sigma_i)} = \frac{\sum_{i=1}^M \mathcal{A}(\sigma_i)}{M}. \quad (3.113)$$

Mit Simulated Annealing wurde ein Verfahren aufgezeigt, das erlaubt, thermische Erwartungswerte zu einer festen Temperatur T zu ermitteln. Die Güte dieser Erwartungswerte hängt jedoch stark von der jeweiligen Temperatur ab. Für hohe Werte erhält man sehr gute Werte, bei tiefen Temperaturen $T \rightarrow 0$ friert das zu untersuchende System zu schnell ein. Man erhält Erwartungswerte, die sich vom Optimum oder denen des Grundzustands noch deutlich unterscheiden können.

Eine Lösung dieses Problems stellt das langsame Absenken der Temperatur dar, wober auch der Name des gesamten Verfahrens stammt. Dabei wird ausgehend von hohen Temperaturen schrittweise die Temperatur gesenkt. Bei jeder Temperaturstufe werden so viele Moves durchgeführt, bis sich das System annähernd im thermischen Gleichgewicht

befindet. Ausgehend von dieser Idee haben sich verschiedene Abkühlschematas entwickelt. Neben linearen Abkühlkurven wie:

$$T = T_{start} - b \cdot t \quad (3.114)$$

mit der Starttemperatur T_{start} und der Schrittweite b ist vor allem das exponentielle Abkühlen:

$$T = T_{start} b^t, \quad (3.115)$$

wobei wiederum T_{start} die Starttemperatur und b den Abkühlfaktor darstellt, weit verbreitet. t ist die vergangene Zeit, die mit der Anzahl der Suchiterationen gleichzusetzen ist.

Zum Auffinden der Starttemperatur T_{start} kann man folgendermaßen vorgehen. Beginnend mit einer zufällig ausgewählten Startkonfiguration führt man einige Random-Schritte im Lösungsraum durch und speichert die maximale Energiedifferenz zwischen zwei aufeinanderfolgender Konfigurationen. Für eine Akzeptanzrate von mindestens 90% lässt sich so die Starttemperatur mit

$$T_{Start} = -\frac{\Delta H_{max}}{\log(0.9)} \quad (3.116)$$

bestimmen.

Die Wahl der Abkühlkurve hängt maßgeblich vom behandelten Problem ab. Ausschlaggebend dafür ist letztendlich, wie die Rechenzeit, also die Anzahl der Moves pro Temperatur, für das zu lösende Problem verteilt werden soll. So ist es nicht sehr effektiv, bei sehr hohen Temperaturen viel Rechenzeit aufzuwenden, da die Wahrscheinlichkeit für die Akzeptanz von Verschlechterungen fast eins sein kann. Diesbezüglich ist die Akzeptanzrate R_a eine sehr aussagekräftige Messgröße:

$$R_a = \frac{\text{Anzahl der akzeptierten Moves}}{\text{Anzahl der versuchten Moves}} \quad (3.117)$$

Sie liefert Hinweise darauf, wie weit ein System bei einer bestimmten Temperatur bereits eine gewisse Ordnung erreicht hat.

Verschiedene Autoren haben bereits nachgewiesen [114, 53], dass mit Simulated Annealing eine optimale Lösung in unendlicher Zeit auffindbar ist. Ziel der Optimierung ist

es jedoch, den Grundzustand eines Systems oder wenigstens ein Zustand sehr niedriger Energie, der möglichst nahe am globalen Optimum liegt, in einer endlichen Zeit zu finden. Im Allgemeinen gibt es kein analytisches Kriterium, das feststellen kann, ob das gefundene Optimum lokal oder global ist. In praktischen Anwendungen können nur einfache Optimierungsläufe durchgeführt und schließlich die erhaltenen Resultate miteinander verglichen werden. Mit der Wahl eines geeigneten Abkühlschemas und damit auch mit der aufgewendeten Rechenzeit pro Temperaturschritt kann versucht werden, bessere Zustände zu erreichen.

Neben diesen Parametern sind für das Endergebnis des Optimierungslaufs die verwendeten Moves nicht unwesentlich. So wurden Moves erzeugt, bei denen z. B. ein Bixel ein neues Gewicht von 0 bis 1.5 erhalten kann. Bei anderen Moves wird das neugewürfelte Bixelgewicht nur innerhalb einer definierten Abweichung vom aktuellen Wert zugelassen.

Der prinzipielle Ablauf von Simulated Annealing zur Optimierung der Bixelgewichte sieht folgendermaßen aus:

1. Initialisierung einer zufälligen Startkonfiguration und einer Starttemperatur T_{start} .
2. Beginn der Suchiteration: Würfeln eines neuen Bixelgewichts w_j für das Bixel j und Berechnung der daraus resultierenden Dosisverteilung und der Energie bzw. des Zielfunktionswerts.
3. w_j wird angenommen, falls nach dem Metropolis-Kriterium $p(\sigma \rightarrow \tau)$ größer als eine Zufallszahl aus dem Intervall $[0;1[$ ist. Die vorher berechneten Werte werden angenommen.
4. Schritt 2 und 3 wird für alle Bixel durchgeführt. Dies kann in der Reihenfolge der durchnummerierten Bixel j oder stochastisch erfolgen.
5. Schritt 2 bis 4 wird solange wiederholt, bis das thermische Gleichgewicht bzw. bis die vorgegebene Anzahl der Moves pro Temperatur erreicht wird.
6. Die Temperatur wird von T_k auf T_{k+1} gesenkt.
7. Eine neue Suchiteration wird gestartet (Schritt 2), solange T_{k+1} größer als die Endtemperatur T_{End} ist oder ein anderes Abbruchkriterium noch nicht erfüllt ist.

3.5 Segmentierung mit IMFAST

Die Umsetzung der optimierten Fluenzen in eine fluenzmodulierte Bestrahlung erfolgt im Klinikum der Universität Regensburg mit der Step-and-Shoot-Methode mit Hilfe der MLCs. Zur Erzeugung der dafür notwendigen Bestrahlungssegmente wird das Programm IMFAST der Fa. Siemens verwendet [154]. Dabei werden die optimierten Bixelgewichte bzw. die Fluenzverteilung aus IKO im DICOM-RT-Format in IMFAST importiert. Durch

die Auswahl fünf verschiedener Optimierungsmethoden und weiterer Parameter kann die Segmentierung entscheidend beeinflusst werden.

Die Zielsetzungen der optimalen Segmentierung sind zum einen die möglichst genaue Rekonstruktion der optimierten Fluenzverteilung unter Berücksichtigung der Systemparameter der verwendeten Multi-Leaf-Kollimatoren. Zum anderen gilt es die Bestrahlungszeit auf ein Minimum zu reduzieren. Für die Bestrahlungszeit sind folgende Faktoren ausschlaggebend:

- Anzahl der Segmente
- Monitoreinheiten pro Segment
- Dosisrate
- Zeitdauer der Leafbewegungen
- Überprüfung der Leafpositionen und Protokollierung

Daraus ergibt sich eine Gesamtbestrahlungszeit τ zu:

$$\tau = \sum_{i=1}^n \frac{M_i}{\dot{D}} + \sum_{i=2}^n \text{Max} \left(V_t, \frac{\text{Max}(|x_i^j - x_{i-1}^j|)}{v} \right) \quad (3.118)$$

mit der Dosisrate \dot{D} und den Monitoreinheiten M_i des i -ten Segments. Aus der Funktion Max resultiert der Maximalwert seiner Argumente. Dabei ist V_t die Zeit, die der Beschleuniger zur Überprüfung der Leafpositionen und zur Protokollierung benötigt, v die Leafgeschwindigkeit und x_i^j ist die Position des Leafs j der 58 Leafs (29 Leafpaare) im i -ten Segment.

Das allgemeine Problem der Segmenterzeugung wird in IMFAST durch zwei grundlegende Prozesse gesteuert: Extraktion und Säulenverschiebung. Bei der Extraktion wird die Fluenzverteilung, die im weiteren als Fluenzmatrix I bezeichnet wird, in eine Linearkomposition binärer Matrizen S_i und Linearfaktoren α_i zerlegt:

$$I = \sum_{i=1}^n \alpha_i S_i \quad (3.119)$$

Im folgenden vereinfachten Beispiel wird dieser Prozess veranschaulicht:

$$\begin{pmatrix} 6 & 5 \\ 6 & 4 \end{pmatrix} = 4 \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 1 \end{pmatrix} + 2 \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 0 \end{pmatrix} + 1 \begin{pmatrix} 0 & 1 \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Bezüglich der Funktionsweise des Säulenverschiebungsprozesses, der die theoretische minimale Strahlzeit erzeugt, sei auf die Publikation von Sciochi [154] verwiesen. Der Säulenverschiebungsprozess basiert darauf, dass die Fluenzverteilung als ein Block aufgefasst wird, der aus vertikalen Säulen besteht und deren Höhe dem jeweiligen Eintrag in der Fluenzverteilung entspricht.

Sowohl beim Extraktionsprozess, wie auch beim Säulenverschiebungsprozess werden verschiedene Nebenbedingungen berücksichtigt. So dürfen z. B. keine Lamellen kollidieren. Ebenso wird der Tongue-and-Groove-Effekt [165, 177] korrigiert, der entsteht, wenn mindestens zwei benachbarte MLC-Felder bei einer Bestrahlung verwendet werden. Aufgrund der geometrischen Form der Lamellen kommt es dabei zu Dosiseinbrüchen im Bereich der benachbarten Lamellen.

Die in IMFAST wählbaren Optimierungsmethoden:

- Standardmethode
- Schichtmethode
- Plattformmethode
- Standard: optimal
- Plattform: optimal

verwenden die hier beschriebenen Prozesse. So wird z. B. das Extraktionsverfahren mehrmals auf eine Fluenzverteilung I angewandt bis schließlich die Differenz zwischen I und der Summe der Extraktmatrizen, der Rest, durch Säulenverschiebung segmentiert wird. Zusätzlich kann eine Reihe von weiteren Constraints festgelegt werden. Unter anderem kann z. B. der Rest mit Extraktion (Schicht für Rest) bestimmt werden, die Intensitätsverteilung auf n Stufen reduziert oder die Bestrahlungsfolge optimiert werden.

Nach der Segmentierung der Intensitätsverteilung werden die Energieflusskorrekturen in die Ermittlung der Abweichung des Segmentierungsergebnisses zur ursprünglichen Fluenzverteilung I mit einbezogen. Dabei kann ein Energieflussberechnungsmodell aus der folgenden Liste ausgewählt werden :

- nur Primärstrahlung
- Primär- und Streustrahlung
- Primär- und Leckstrahlung
- Primär-, Streu- und Leckstrahlung

Bei dem Flusskorrekturprozess werden die Monitoreinheiten der Segmente unter Berücksichtigung des gewählten Flussberechnungsmodells solange verändert, bis die Fehlerverteilung minimiert ist, die sich aus der Differenz der aktuell berechneten Fluenzverteilung der Segmente und der ursprünglichen Fluenzverteilung I ergibt.

Die optimierten Segmente werden im DICOM-RT-Format in IKO importiert. Anschließend wird mit XVMC die resultierende Dosisverteilung berechnet.

3.6 IKO-Planungsdatentransfer mittels DICOM-RT

3.6.1 DICOM-RT-Format

Seit der Verwendung der Computertomographie als Basis einer 3DCRT ist der Datenumfang stark angestiegen, deren Umgang eine große Herausforderung darstellt. Eines der bedeutendsten Probleme stellt der Austausch dieser Daten zwischen unterschiedlichen Anwendungen und/oder unterschiedlichen Rechnern dar. Ein Austausch bzw. eine Zusammenführung der zu einem Patienten gehörenden verschiedenartigsten Daten aber macht diese erst wertvoll.

Gleichermaßen von Bedeutung ist der Vergleich und die Zusammenführung unterschiedlicher Bilddaten, die Übermittlung von Daten, die eine Bestrahlung beschreiben, die Integration der dosimetrischen Beschreibung des Bestrahlungsgerätes in ein Bestrahlungsplanungssystem sowie nicht zuletzt die Verwaltung der organisatorischen Daten einer Klinik.

Der Datentransfer in der Strahlentherapie zeichnet sich dadurch aus, dass die Art der Daten eine große Vielfalt aufweist. Es werden hier neben den in allen medizinischen Einrichtungen verwendeten Daten auch Bilddaten, Textdaten, Daten über geometrische Strukturen sowie dosimetrische Daten benötigt. Eine typische Vernetzung in einer modernen Strahlentherapie-Einrichtung beinhaltet verschiedenste Geräte, wie CT, MR, Simulator, Linearbeschleuniger, sowie Rechner und Datenarchive. Es wird deutlich, dass die vielen unterschiedlichen Modalitäten untereinander verbunden sein müssen und dass die Art der zu übermittelnden Daten sehr vielfältig ist.

Diese Datenvielfalt hat bisher die Etablierung eines anerkannten Standards für deren Übertragung erschwert. Während sich für die Bilddatenübertragung DICOM und für die Kommunikation von Verwaltungs-, Labor- und allgemeinen Patienteninformationen HL7 durchsetzen konnte, kommen in der Strahlentherapie meist proprietäre Lösungen bzw. Eigenentwicklungen der Abteilungen zum Einsatz.

1994 wurde bei der US-amerikanischen NEMA (National Electrical Manufacturers Association) die DICOM-RT Ad-hoc Working Group gegründet, die sich zum Ziel setzte, den existierenden DICOM Standard derart zu erweitern, dass die Belange der Strahlentherapie erfüllt werden. Da DICOM aber auch weiterhin auf größtmögliche Flexibilität hin konzipiert werden kann, existiert im DICOM Standard der Teil 2 mit dem Titel Conformance Statement [14]. Dieser legt fest, wie ein Entwickler DICOM-Applikationen darzulegen hat und welche Teile von DICOM wie zu implementieren sind.

Im bisherigen DICOM sind einem Patienten (Patient) über eine Studie (Study) eine Reihe

von Bildern (Image) zugeordnet. In DICOM können diese Bilder schließlich noch näher charakterisiert und einander zugeordnet werden. Die DICOM-RT-Erweiterung um sieben Objekte ermöglicht es nun, dass eine Studie auch die Beschreibung einer strahlentherapeutischen Behandlung mit all ihren zugehörigen Daten enthalten kann. Die RT-Erweiterungen, die die relevanten Daten für die Strahlentherapie beschreiben und als Information Objects (IOD) bezeichnet werden, bestehen im Einzelnen aus den folgenden Objekten:

- RT Plan IOD: Tele- und Brachytherapie, Plan Information, Beam Setup, Fraktionierung, Patienten-Fixierung
- RT Structure Set IOD: VOIs, Referenzpunkte, Beobachtungen, physikalische Eigenschaften
- RT Dose IOD: 2D, 3D Dosisverteilungen, Dosispunkte, DVH-Information
- RT Image IOD: DRR, Simulator-Bilder, Portal Images
- RT Beam Session Record IOD: Bestrahlungsprotokoll der Teletherapie
- RT Brachy Session Record IOD: Bestrahlungsprotokoll der Brachytherapie
- RT Summery Record IOD: Sitzungs- und Gesamtinformationen eines Behandlungsplans

Für die Verwendung von DICOM-RT in IKO spielen in erster Linie nur RT Plan IOD (information object definition), RT Structure Set IOD und nur bedingt RT Dose IOD eine Rolle. Das RT Plan Objekt beinhaltet alle Daten, die die Durchführung einer Behandlung benötigt, wie z. B. die vollständige Beschreibung des Bestrahlungsplans, einschließlich der verordneten Dosis und Toleranzwerte, Patientenpositionierung und Beamsetupinformationen, Toleranztabellen, Fraktionierungs- und Dosisinformationen sowie die Beschreibung der Bestrahlungstechnik, wie die komplette Segmentierung der MLC für die IMRT. Auf das RT Plan Objekt greifen verschiedene Systeme zu, die Informationen einfügen oder auch modifizieren.

Die RT Structure set IOD beschreibt die verschiedenen Strukturarten (VOIs). Sie können als Punkte, Linien, Flächen oder dreidimensionale Objekte dargestellt werden. Intern werden die VOIs als Polygone abgespeichert.

3.6.2 Patientendatenimport und deren Anpassung für die inverse Planung in IKO

In IKO werden die CT-Studien als CT Image Objekt des bewährten DICOM-Standards und die Patientenstrukturdaten mittels der RT Structure Set IODs eingelesen. Zusätzlich kann der Beamsetup, der in der Strahlentherapie des Uniklinikums der Universität Regensburg mit dem kommerziellen Planungssystem TMS erstellt wird, als RT Plan IOD

eingelassen und gegebenenfalls modifiziert werden. Dieser Schritt ist allerdings nicht zwingend, da die Beamsetup-Daten auch direkt in IKO erstellt werden können. Die optimierten Fluenzverteilungen werden schließlich in ein leicht modifiziertes RT Plan IOD Format, das im Vergleich zu typischen RT Plan IODs nicht die Segmentinformationen, sondern die Fluenzmatrizen enthält, abgespeichert und zum externen Segmentierer exportiert. Der Rückimport der ermittelten MLC-Segmente erfolgt über das RT Plan Objekt.

Des Weiteren gestattet die DICOM-RT-Schnittstelle das Einlesen von RT Dose IOD Objekten. Der Import von Dosisverteilungen oder DVHs, die mit einem kommerziellen Planungssystem berechnet wurden, gestattet die Möglichkeit auf einfache Art und Weise diese mit Dosisverteilungen, die in IKO ermittelt wurden, zu vergleichen. Analog dazu können mit der Filmdosimetrie gemessene Verteilungen zur Verifikation eines mit IKO optimierten IMRT-Plans herangezogen werden.

Der Datentransfer mit dem standardisierten Datenformat DICOM-RT der Strahlentherapie ermöglicht eine systemunabhängige Einbindung von IKO in ein modernes klinisches Netzwerk und führt folglich zu einem hohen Flexibilitätsgrad.

Nach dem Import der Computertomographie-Schichtbilder werden diese in eine dreidimensionale Matrix konvertiert. Dabei wird gleichzeitig die gesamte Ausdehnung des erhaltenen 3D-Patientenvolumens für die Dosisberechnung festgelegt und die Auflösung bzw. Größe der Voxel bestimmt. Die Ausdehnung des Berechnungsvolumens umfasst in jedem Fall die äußeren Patientenkonturen. Mit der Kantenlänge der Voxel lässt sich die Auflösung in weiten Bereichen einstellen. Bei gegebenem Gesamtvolumen ändert sich dadurch die Zahl der zu berechnenden und optimierenden Dosiswerte ganz erheblich. Anhand der definierten VOIs kann die Auswahl getroffen werden, welche Strukturen bei der inversen Planung berücksichtigt werden.

Im Beamsetup wird die Anzahl und die Einstrahlrichtung der verwendeten Bestrahlungsfelder festgelegt und die Blendenöffnungen anhand der Patientenstrukturen angepasst. Anschließend werden in der Strahlmodulationsebene die Strahlbündel in Elementarstrahlen als Bixel diskretisiert. Dies erfolgt durch Festlegung der Auflösung dieser zweidimen-

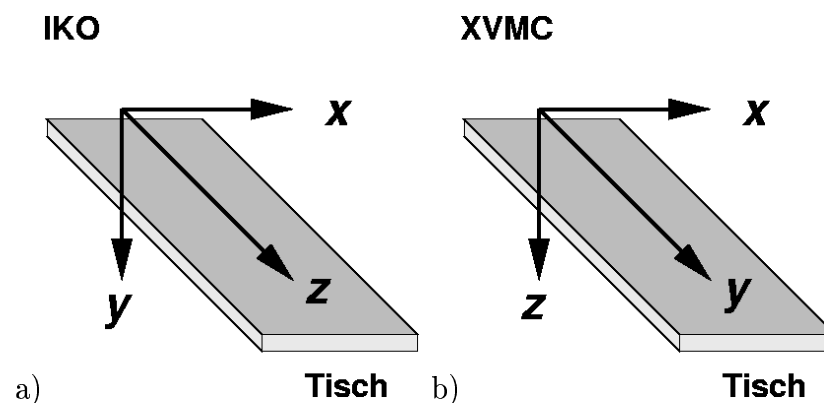


Abbildung 3.11: Patientenkoordinatensysteme von IKO a) und XVMC b).

sionalen Fluenzmatrix. Gemäß der bei der Bestrahlung verwendeten IMRT-Techniken (Multileafkollimatoren oder Kompensatoren) kann die Auflösungsgenauigkeit in der BMP für die jeweilige Bestrahlungsrichtung angepasst werden.

In Abbildung 3.11 a) ist das Patientenkoordinatensystem von IKO skizziert. Es stellt ein rechtshändiges Koordinatensystem dar, das sich aus dem Koordinatensystem des ursprünglich in IKO implementierten MC-Code MMms ergab. Demgegenüber besitzt XVMC ein linkshändiges Koordinatensystem, wie in Abbildung 3.11 b) dargestellt ist. Die Verwendung zweier verschiedener Koordinatensysteme hat demzufolge einen historischen Hintergrund.

Kapitel 4

Ergebnisse

4.1 Doseengine und Strahlerkopfmodell

Das in XVMC integrierte, sehr vereinfachte Strahlerkopfmodell, das im Wesentlichen aus einer Punktquelle mit angepasstem Photonenenergiespektrum bestand, wurde durch das komplexere Modell VEFM ersetzt. Die Kommissionierung des Planungssystems IKO mit XVMC und VEFM für die Photonenenergie von 6MV eines Linearbeschleunigers (Primus, Siemens) bestand zum einen aus der Anpassung der VEF Modellparameter an die notwendigen Basisdaten, bestehend aus Dosismessungen in Luft und Wasser, und zum anderen aus der Verifikation des ermittelten Kopfmodells an Hand von Profilmessungen in Wasser.

4.1.1 Strahlerkopfmodellierung

Die Basisdaten- und Verifikationsmessungen wurden mit dem Wasserphantom (Blue Phantom) und der Messsoftware WP700 mit einer IC15 Ionisationskammer mit einem Kammervolumen von 0.13 cm^3 der Firma IBA/Wellhöfer durchgeführt.

Wie bereits in Kapitel 3.2.2.1 beschrieben wurde, erfordert VEFM auf Profile und Tiefendosiskurven verschiedener Feldgrößen, die in Luft zu messen sind und auf den Zentralstrahl des größten Feldes ($40 \times 40 \text{ cm}^2$) mit Fokuskammerabstand 100 cm normiert werden. Zur Einhaltung des Sekundärelektronengleichgewichts wurde die Ionisationskammer für die Luftmessungen mit einer zusätzlichen Aufbaukappe aus Messing versehen. Die erforderlichen Inplane- und Crossplane-Profile sowie die Tiefendosiskurven für 6MV in Luft wurden für verschiedene Feldgrößen wie folgt gemessen:

- Feldgrößen:
 - 2×2 , 3×3 , 5×5 , 10×10 , 20×20 , 40×40 , 5×40 , 40×5 , 10×40 und $40 \times 10 \text{ cm}^2$

Feldgröße in cm^2	2×2	3×3	5×5	10×10	20×20	5×40	40×5	10×40	40×10
Outputfaktor in %	87.9	90.5	92.6	96.4	99.1	96.1	94.3	98.6	97.4

Tabelle 4.1: Outputfaktoren in Luft, gemessen mit Ionisationskammer und Aufbaukappe im Zentralstrahl und Fokusabstand 100 cm, 100% entsprechen dabei der Dosis pro 100ME eines $40 \times 40 \text{ cm}^2$ Feldes.

- Tiefendosiskurven:
 - für alle Feldgrößen im Zentralstrahl und 40 cm Länge bei einem Fokusabstand von 80 cm
- Inplane- und Crossplane-Profile:
 - für alle Feldgrößen bei Fokusabständen von 80, 85, 100, 110 und 115 cm

Aus Feldanschlussgründen sind Blenden und MLC der Linearbeschleuniger in der Strahlentherapie des Uniklinikums Regensburgs so justiert, dass es zu keinen Dosisüberhöhungen kommt. Daraus ergeben sich in Y-Richtung eine um einen Millimeter geringere Feldbreite. Ein $10 \times 10 \text{ cm}^2$ Feld hat somit in Y-Richtung eine Feldbreite von 9.9 cm. Allerdings müssen beim Anpassen der Luftmessungsergebnisse dem Algorithmus durch Angabe der tatsächlichen Feldgrößen aus den Messungen die exakten Feldgrößen übergeben werden.

Zur Normierung der Profile und Tiefendosiskurven wurden für die verschiedenen Feldgrößen im Zentralstrahl bei einem Fokus-Kammerabstand von $Z=100 \text{ cm}$ die Punktdosis für jeweils 100 ME (Monitoreinheiten) gemessen. Damit konnten die Outputfaktoren in [Dosis/100 ME] in Luft bestimmt werden. Der Outputfaktor des größtens Felds mit $40 \times 40 \text{ cm}^2$ entspricht dabei 100%. Die Profile und Tiefendosiskurven wurden schließlich an Hand der ermittelten Outputfaktoren in Luft normiert (siehe Tabelle 4.1).

Da das Strahlerkopfmodell symmetrische Profile voraussetzt, war es notwendig, Profile mit asymmetrischem Verlauf zu symmetrisieren. Die Symmetrisierung der Profile konnte mit der Wasserphantomsoftware WP700 durchgeführt werden. Dazu wurden die Profile gespiegelt und anschließend gemittelt.

Zur Bestimmung der geometrischen Parameter, wie die Wahrscheinlichkeit der lateralen Verteilung der Primärphotonenquelle σ_0 , der Streuphotonenquelle σ_S und fünf weiteren Parameter, die die Hornkorrektur beschreiben, wurde Gleichung 3.17 an die normalisierten Profile gefittet. Dazu wurde ein nichtlinearer χ^2 -Minimierungsalgorithmus verwendet, der auf der Levenberg-Marquardt Methode basiert [134]. Die geometrischen Abstände z_0 , z_S , z_X und z_Y , die in Kapitel 3.2.2.1 definiert und in Abbildung 3.7 skizziert sind, wurden den Beschleunigerdaten entnommen. In Tabelle 4.2 sind die ermittelten VEF Modellparameter aufgelistet.

In Abbildung 4.1 und 4.2 sind die gemessenen und gefitteten Luftprofile des Beschleunigers PRIMUS (Siemens) mit Fokus-Kammerabstand 100 cm dargestellt. Abbildung 4.1 zeigt

P_0	Wahrscheinlichkeit der primären Photonen	0.8898	gefittet
P_S	Wahrscheinlichkeit der gestreuten Photonen	0.1102	nicht gefittet
σ_0	Sigma der primären Photonenquelle	0.1604	gefittet
σ_S	Sigma der Streuphotonenquelle	1.874	gefittet
h_0	1.Parameter der Hornkorrektur	44.1796	gefittet
h_1	2.Parameter der Hornkorrektur	-699.7941	gefittet
h_2	3.Parameter der Hornkorrektur	3455.0581	gefittet
h_3	4.Parameter der Hornkorrektur	1260.668	gefittet
h_4	5.Parameter der Hornkorrektur	-33846.168	gefittet
z_0	Abstand der Primärquelle (Target)	0.0	nicht gefittet
z_S	Abstand der Streuphotonenquelle	4.0	nicht gefittet
z_X	Abstand zur unteren Abmessung des MLCs	35.9	nicht gefittet
z_Y	Abstand zur unteren Abmessung der Blenden	27.1	nicht gefittet

Tabelle 4.2: Geometrische VEF Modellparameter

die Profile in Crossplane-Richtung (X-Richtung) und Abbildung 4.2 in Inplane-Richtung (Y-Richtung). Sowohl die dargestellten Crossplane- wie auch die Inplane-Luftprofile weisen eine gute Übereinstimmung zwischen gemessenen und gefitteten Kurven auf. Der für jeden Beschleuniger spezielle Profilverlauf, der durch den Horneffekt bestimmt wird, kann durch das VEF Modell gut wiedergegeben werden. Ebenso zeigen die Profile bezüglich der Outputfaktoren in Luft eine gute Übereinstimmung mit Ausnahme der $2 \times 2 \text{ cm}^2$ und $3 \times 3 \text{ cm}^2$ Felder, die bei der Modellberechnung etwas überschätzt werden.

Größere Abweichungen treten allerdings bei den Profilen kleiner Felder (2×2 , 3×3 und $5 \times 5 \text{ cm}^2$) bei einem Fokus-Kammer-Abstand von 80 cm auf, wie in Abbildung 4.3 für die Crossplane-Profile dargestellt ist. Hier weichen die modellierten Outputfaktoren deutlich von den gemessenen ab. Wie Abbildung 4.4 zeigt, sind für diese Kleinfeldmessungen im Abstand 110 cm die Abweichung der Profilverläufe und Outputfaktoren sehr gering.

norm	Normalisierungsfaktor	0.068
l	spektraler Parameter l	0.678
b	spektraler Parameter b	0.856
E_{min}	Minimumenergie des Spektrums	0.25
E_{max}	Maximumenergie des Spektrums	6.50
P_e	Elektronenkontaminationsanteil	0.00534

Tabelle 4.3: VEF Modellparameter für Energiespektrum und Elektronenkontaminationsanteile.

Neben der Messungen in Luft war zur Generierung des Energiespektrums und der Elektronenparameter eine Tiefendosiskurve im Zentralstrahl bei einer Feldgröße von $10 \times 10 \text{ cm}^2$ und einem Fokusoberflächenabstand (FOA) von 100 cm in Wasser erforderlich. Zur

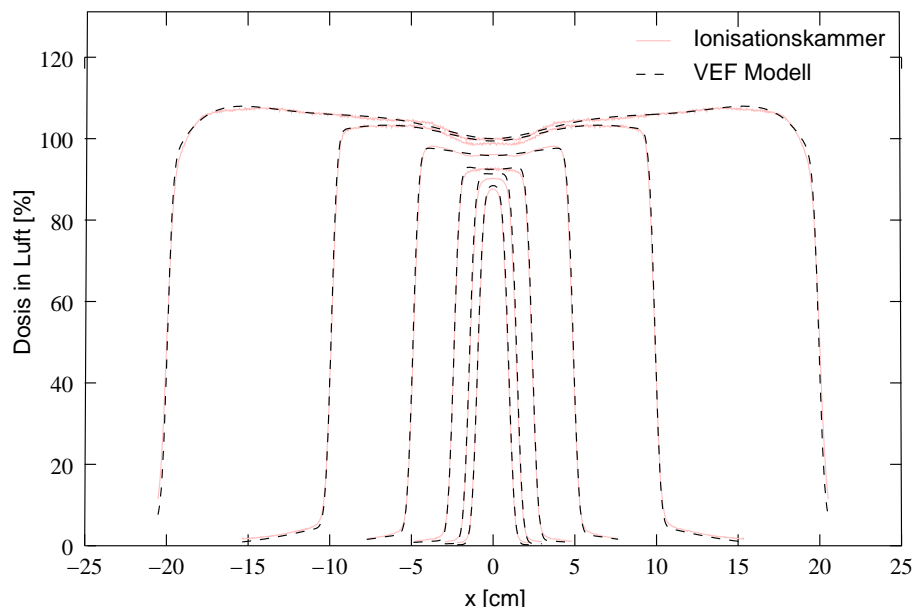


Abbildung 4.1: Gemessene Crossplane-Profile in Luft (graue Linien) verglichen mit den gefitteten Profilen des VEF Modells (schwarze Linien) verschiedener Feldgrößen (2×2 , 3×3 , 5×5 , 10×10 , 20×20 und 40×40 cm^2) mit 6MV Photonen. Der Fokus-Kammer-Abstand beträgt 100 cm. Die Profile sind mit den Outputfaktoren aus Tabelle 4.1 normiert. 100% entsprechen dabei dem Outputfaktor des größten Feld mit 40×40 cm^2 .

Modellierung wurden mit XVMC ein Satz monoenergetischer Tiefendosiscurven von 0.25 MeV bis 10.0 MeV für Photonen und eine Elektronentiefendosiscurve zur Bestimmung des Elektronenkontaminationsanteils simuliert. Die Parameter P_e , l , b und E_{max} , die das Energiespektrum und den Elektronenanteil modellieren, erhielt man durch Anpassen der Gewichte der mit XVMC berechneten monoenergetischen Tiefendosiscurven an die gemessene Tiefendosiscurve mit dem nichtlinearen χ^2 Minimierungsalgorithmus. In Abbildung 4.5 ist neben der gemessenen Kurve und der VEF Modellkurve die Differenz beider Tiefendosiscurven dargestellt. In Tabelle 4.3 sind die Parameter aufgeführt. Die größten Abweichungen der gefitteten und gemessenen Kurve beobachtet man im Bereich nahe der Wasseroberfläche, also im Aufbaubereich. Diese resultieren vor allem aus der nicht zu vernachlässigenden Messungenauigkeit in diesem Bereich und nicht zuletzt aus den Dosisabweichungen, die bei geringsten Positionierungsungenauigkeiten der Messkammer von weniger als 2 mm beim Messen der Tiefendosiscurven entstehen können.

Zur Verifikation des modellierten Strahlerkopfes waren zusätzliche Wassermessungen erforderlich. Neben der Bestimmung von Outputfaktoren von Feldern mit $2\times 2\text{cm}^2$ bis $40\times 40\text{cm}^2$ wurden Profile und Tiefendosiscurven verschiedener Feldgrößen in Wasser überprüft. Alle Messungen wurden bei einem FOA von 90 cm mit der Ionisationskammer IC15 durchgeführt. Die Outputfaktoren wurden in einer Tiefe von 10 cm ermittelt.

In Tabelle 4.4 sind die gemessenen und berechneten Outputfaktoren zu sehen. Die Normie-

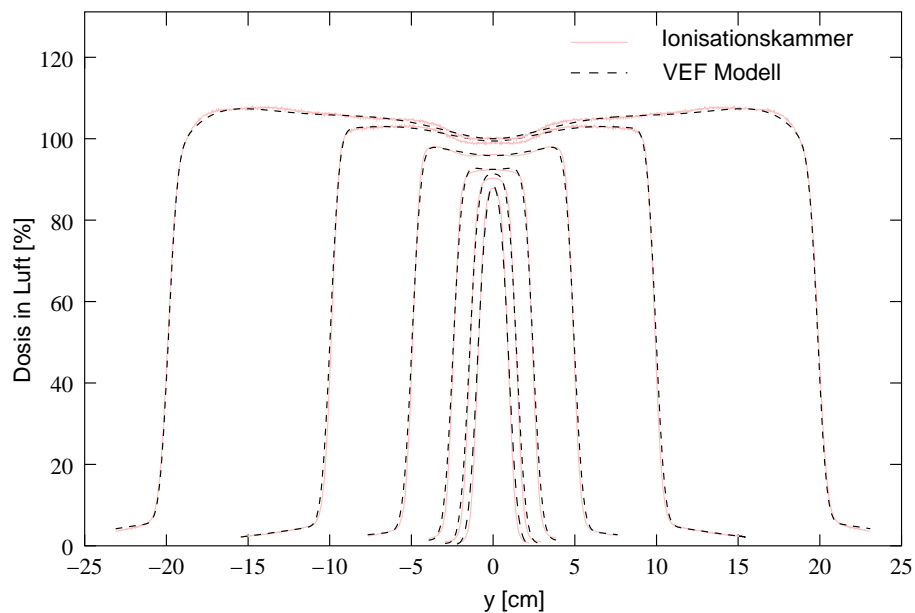


Abbildung 4.2: Gemessene Inplane-Profile in Luft (graue Linien) verglichen mit den gefitteten Profilen des VEF Modells (schwarze Linien) verschiedener Feldgrößen (2×2 , 3×3 , 5×5 , 10×10 , 20×20 und 40×40 cm²) mit 6MV Photonen und der gleichen Normierung wie in Abbildung 4.1. Der Fokus-Kammer-Abstand beträgt 100 cm.

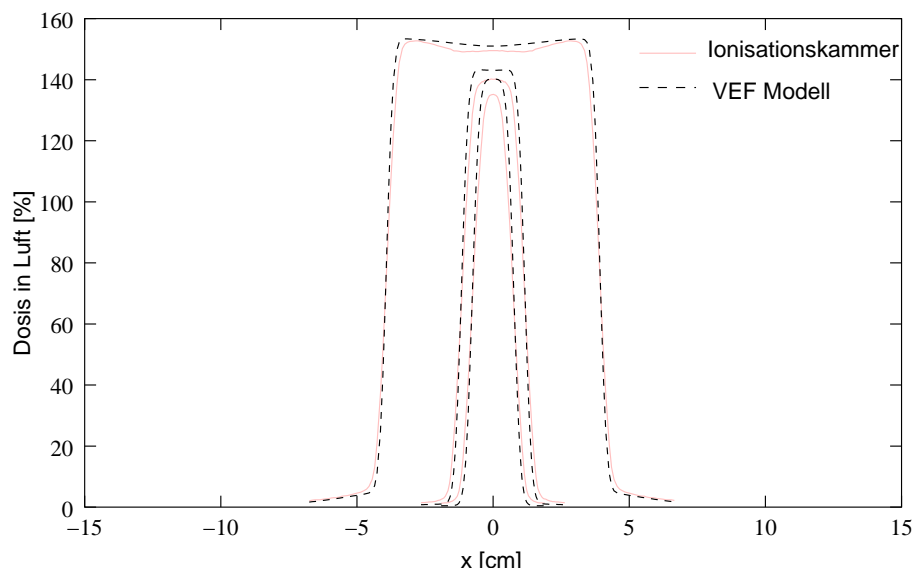


Abbildung 4.3: Gemessene Crossplane-Profile in Luft (graue Linien) verglichen mit den gefitteten Profilen des VEF Modells (schwarze Linien) verschiedener Feldgrößen (2×2 , 3×3 und 10×10 cm²) mit 6MV Photonen und der gleichen Normierung wie in Abbildung 4.1. Der Fokus-Kammer-Abstand beträgt 80 cm.

zung der Outputfaktoren bezog sich jeweils auf das 10×10 cm² Feld. Bei allen Feldgrößen

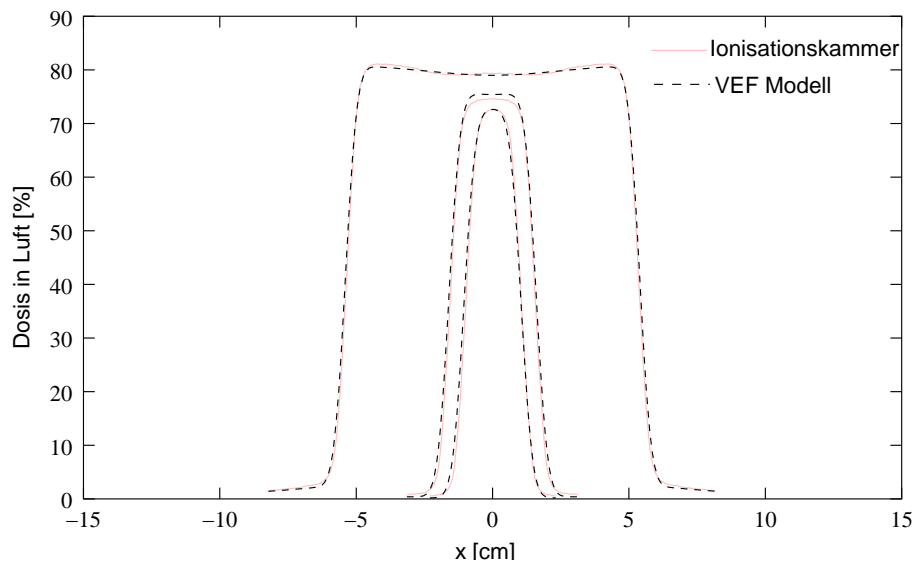


Abbildung 4.4: Gemessene Crossplane-Profile in Luft (graue Linien) verglichen mit den gefitteten Profilen des VEF Modells (schwarze Linien) verschiedener Feldgrößen (2×2 , 3×3 und 10×10 cm²) mit 6MV Photonen und der gleichen Normierung wie in Abbildung 4.1. Der Fokus-Kammer-Abstand beträgt 110 cm.

Feldgröße (cm ²)	Messung OF (%)	VEF + XVMC OF (%)	Differenz (%)
2 × 2	76.10	74.54	-1.56
3 × 3	82.50	84.54	1.77
4 × 4	85.94	87.72	1.78
5 × 5	88.80	89.6	0.8
6 × 6	91.66	92.96	1.3
7 × 7	94.36	94.89	0.58
8 × 8	96.23	96.45	0.22
9 × 9	98.77	98.21	-0.56
10 × 10	100.00	100.00	-
20 × 20	110.80	111.78	0.98
40 × 40	118.20	117.42	-0.78

Tabelle 4.4: Gemessene und berechnete Outputfaktoren in Wasser mit 6MV Photonen bei einer Tiefe von 10 cm eines Primus (Siemens). Der FOA beträgt 90 cm. Die Outputfaktoren sind auf das 10×10 cm² Feld normiert.

ist die Differenz zwischen gemessenen und berechneten Outputfaktoren kleiner als 1.8%, bei den kleinen Feldern liegt sie zwischen 1.8% und 0.8%. Es zeigt sich, dass das VEF Modell bei kleinen Feldern bis auf das 2×2 cm² Feld die Dosisleistung geringfügig überschätzt. Für Felder mit Feldbreiten größer als 5 cm ergeben sich Abweichungen unter 1%.

Sehr ähnliche Ergebnisse wurden bei der Strahlerkopfmodellierung eines Beschleunigers MD2 (Siemens) und eines Elekta-Beschleunigers mit VEFM erzielt [52]. Die ermittelten Abweichungen der Outputfaktoren zwischen Messung und Simulation liegen dabei für alle Feldgrößen im Bereich der Differenzen, die bei der Strahlerkopfmodellierung des Primus

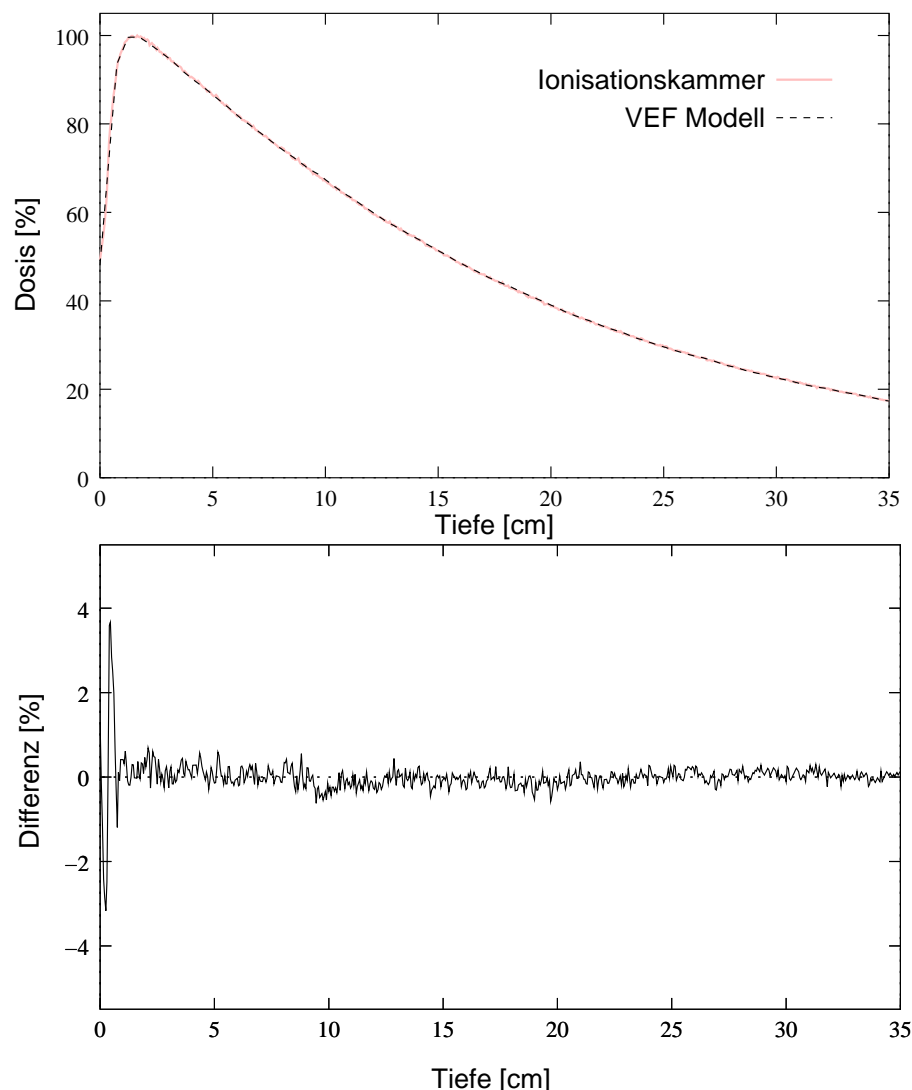


Abbildung 4.5: Gemessene Tiefendosiskurve in Wasser verglichen mit der gefitteten Tiefendosiskurven des VEF Modells eines eine Feldes mit einer Größe von $10 \times 10 \text{ cm}^2$ von 6MV Photonen mit einem FOA von 100 cm normiert auf das Dosismaximum. Im unteren Bild ist die Differenz der Messung und des VEF Modells dargestellt.

(Siemens) erhalten wurden.

Nicht zu vernachlässigen ist bei der Verifikation der Einfluss des Kammervolumens auf die Outputfaktoren bei sehr kleinen Feldern. Dies zeigen Outputfaktor-Messungen mit einer Pin-Point-Kammer (PTW, Typ 31006, 0.015 cm^3) und einem Diamantdetektor (PTW, Typ 60003, $0.2 \times \varnothing 2.6 \text{ mm}$). In Abbildung 4.6 sind die Ergebnisse der Messungen mit den verschiedenen Detektoren und der berechneten Outputfaktoren graphisch dargestellt. Es zeigt sich sowohl für kleine wie auch für große Feldgrößen eine gute bis sehr gute Übereinstimmung zwischen den Outputfaktor-Messungen und der VEF Modellrechnung. Die Differenzen zwischen Messungen und MC-Simulation sind für alle Feldgrößen, die mit

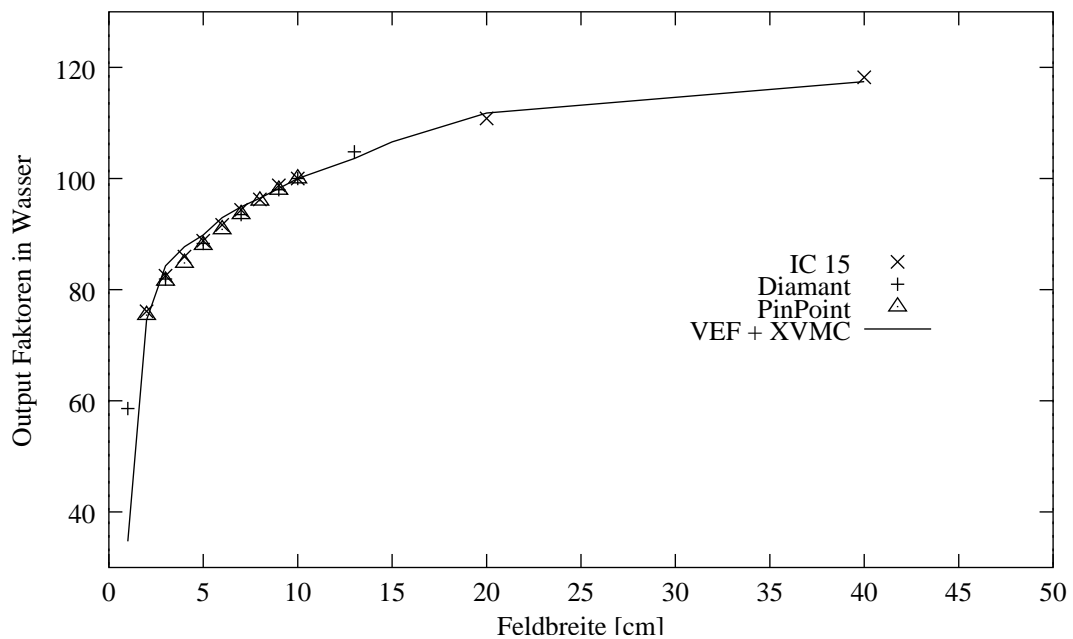


Abbildung 4.6: Mit IC15 (IBA, 0.13 cm^3), Diamant (PTW, Typ 60003, $0.2 \times \varnothing 2.6 \text{ mm}$) und Pin-Point-Kammer (PTW, Typ 31006, 0.015 cm^3) gemessene und berechnete OF in Wasser bei einer Tiefe von 10 cm und einem FOA von 90 cm eines Beschleunigers Primus (Siemens) mit 6 MV Photonen. Die OF sind auf das Feld mit $10 \times 10 \text{ cm}^2$ normiert.

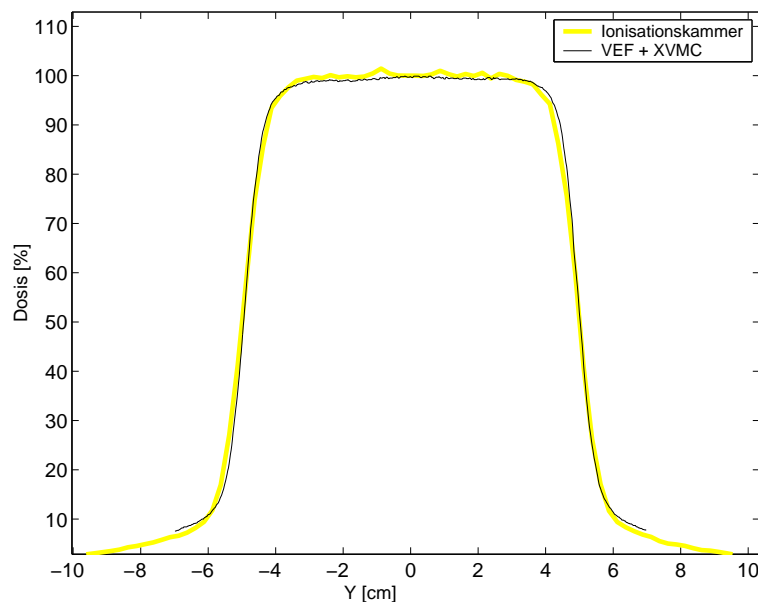


Abbildung 4.7: Gemessenes und berechnetes Profil in Y-Richtung eines Feldes mit $10 \times 10 \text{ cm}^2$ in Wasser mit einem FOA 90 cm in 10 cm Tiefe. Die Profile wurden mit den Outputfaktoren aus Tabelle 4.4 normiert.

der Ionisationskammer oder dem Diamantdetektor durchgeführt wurden, kleiner als 1.8%. Die Ausnahme bildet die Diamantmessung und VEF Modellrechnung bei einer Feldgröße

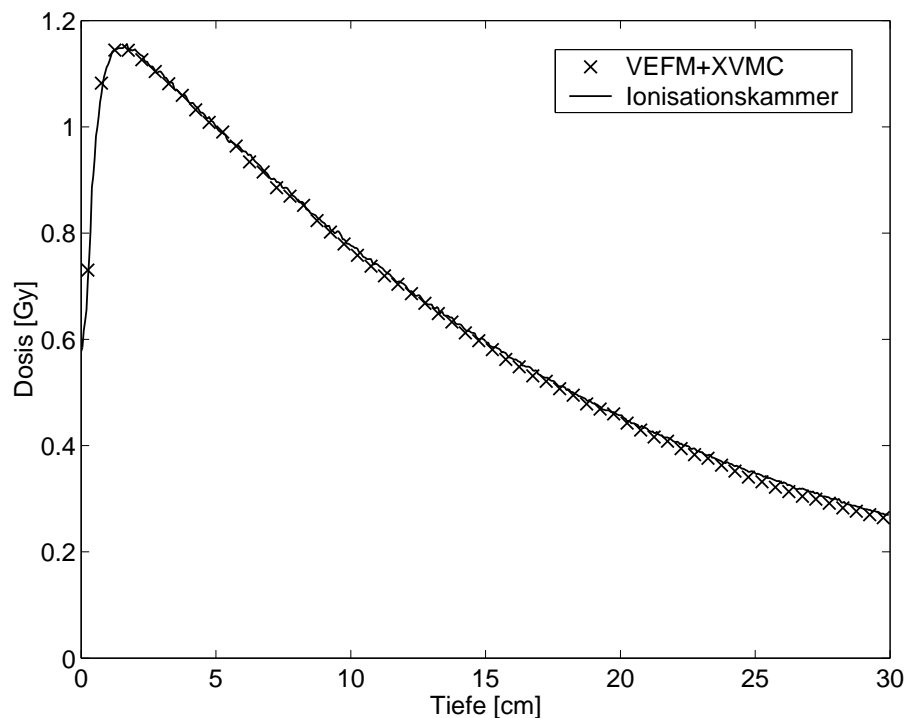


Abbildung 4.8: Gemessene und berechnete absolute Tiefendosiskurve in Gy eines Feldes mit einer Größe von $10 \times 10 \text{ cm}^2$ in Wasser bei einem FOA von 100 cm.

von $3 \times 3 \text{ cm}^2$, wo sich eine Differenz von 2.37% ergibt. Dagegen zeigen sich beim Vergleich der MC-Simulationen mit den Pin-Point-Kammermessungen für die Feldgrößen $3 \times 3 \text{ cm}^2$, $4 \times 4 \text{ cm}^2$, $5 \times 5 \text{ cm}^2$ und $6 \times 6 \text{ cm}^2$ Abweichungen zwischen 2.1% und 2.9%. Die Differenzen der Felder $7 \times 7 \text{ cm}^2$, $8 \times 8 \text{ cm}^2$ und $9 \times 9 \text{ cm}^2$ liegen zwischen 0.3% und 1.3%. Die Tendenz, dass bei kleinen Feldern die Dosisleistung vom VEF Modell überschätzt wird, bestätigt sich auch bei dem Vergleich mit dem Diamantdetektor. Wohingegen mit der Pin-Point-Kammer höhere Dosisleistungswerte gemessen wurden.

In Abbildung 4.7 ist ein mit der Ionisationskammer gemessenes und berechnetes Inplane-Profil eines Feldes mit $10 \times 10 \text{ cm}^2$ dargestellt. Das VEF Modell gibt dabei den Profilverlauf gut wieder. Zudem verdeutlicht dieser Vergleich, dass der modellierte Strahlerkopf auch den Dosisverlauf im Halbschattenbereich gut wiedergibt.

Abbildung 4.8 zeigt eine gemessene und berechnete absolute Tiefendosiskurve eines $10 \times 10 \text{ cm}^2$ Feldes in Wasser bei einem FOA von 100 cm. Der mit der Ionisationskammer gemessene Tiefendosisverlauf kann von der MC-Simulation gut wiedergegeben werden. Im Aufbaubereich und im Dosismaximum erzielt man eine sehr gute Übereinstimmung. Der Dosisabfall wird richtig wiedergegeben. Die größten Abweichungen von maximal 1% erhält man in Tiefen größer 25 cm.

In Abbildung 4.9 ist eine Tiefendosiskurve eines $20 \times 20 \text{ cm}^2$ Feldes in Wasser bei einem FOA von 90 cm dargestellt. Die Normierung erfolgte anhand der Outputfaktoren aus

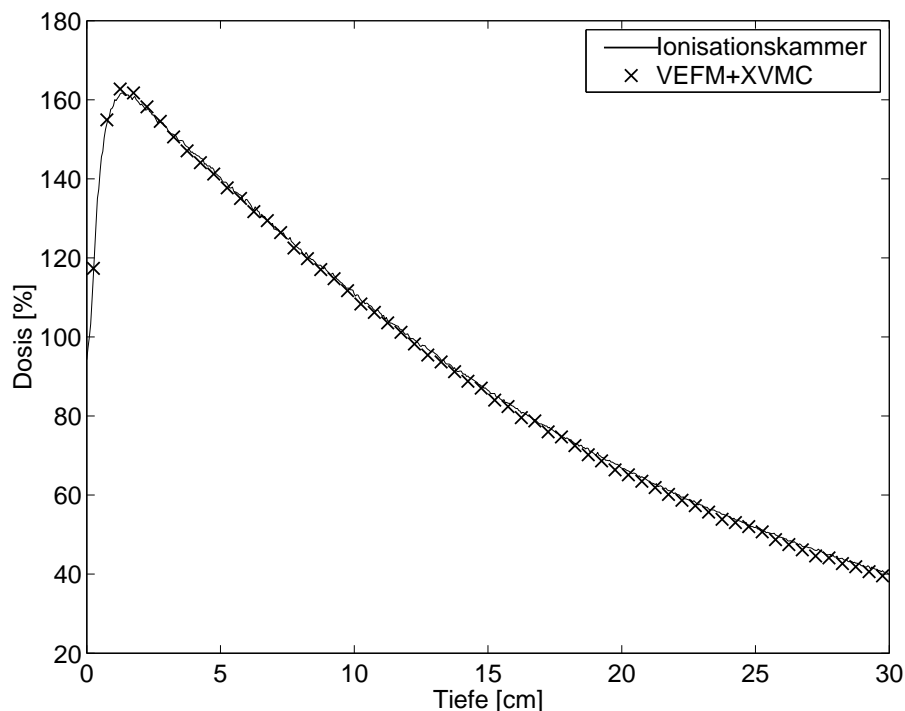


Abbildung 4.9: Gemessene und berechnete Tiefendosiskurve eines $20 \times 20 \text{ cm}^2$ großen Feldes in Wasser bei einem FOA von 90 cm und der gleichen Normierung wie in Abbildung 4.7.

Tabelle 4.4. Die Übereinstimmung der berechneten Kurve mit der Ionisationskammermessung ist sehr gut. Die entsprechenden Crossplane-Profile des $20 \times 20 \text{ cm}^2$ Feldes in Tiefen von 5 cm und 20 cm sind in Abbildung 4.10 dargestellt. Die Querprofile beider Tiefen können von der MC-Simulation gut wiedergegeben werden. Der Horneffekt, der im Profil bei 5 cm Tiefe stärker ausgeprägt ist, wird von XVMC richtig simuliert. Die geringen Abweichungen resultieren aus der Asymmetrie der gemessenen Profile. Asymmetrische Profile können zum einen durch eine falsche Ausrichtung des Wasserphantoms entstehen, und zum anderen aus einer ungenauen Einstellung des Beschleunigers.

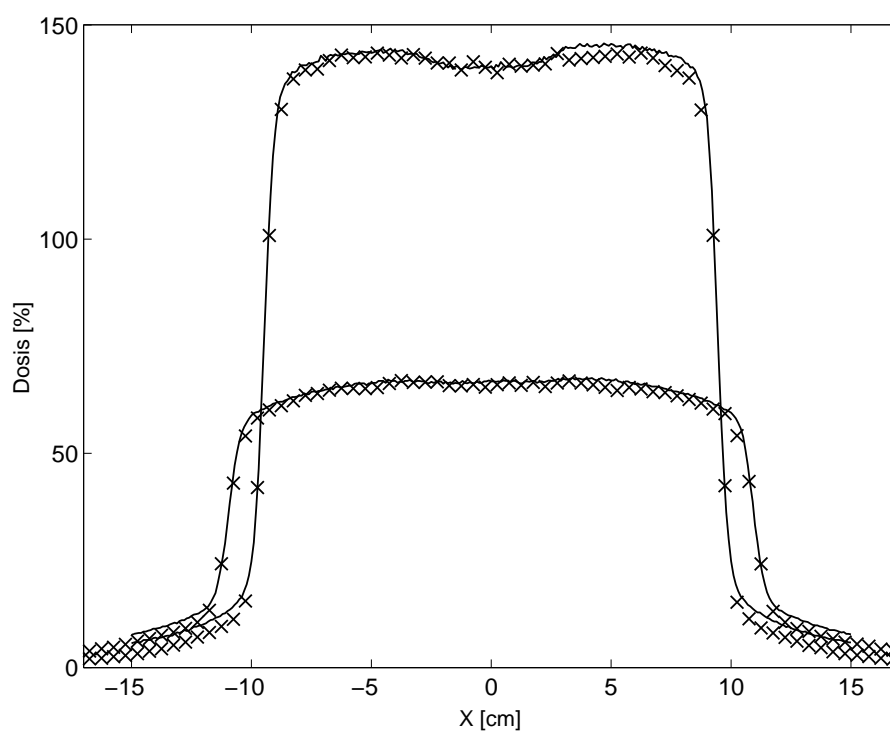


Abbildung 4.10: Mit Ionisationskammer gemessen (-) und mit VEF+XVMC berechnete (x) Crossplane-Profil eines $20 \times 20 \text{ cm}^2$ großen Feldes in Wasser bei einem FOA von 90 cm in Tiefen von 5 cm und 20 cm und der gleichen Normierung wie in Abbildung 4.7.

4.1.2 Untersuchung kleiner IMRT-relevanter Felder und Vergleich mit dem Strahlerkopfmodell eines kommerziellen TPS

Im Gegensatz zur 3DCRT, bei der in der Regel die kleinsten verwendeten Feldgrößen bei $5 \times 5 \text{ cm}^2$ liegen, bedingt die Realisierung der IMRT mit segmentierter Multileafmodulation sehr kleine Feldgrößen. Dabei handelt es sich vor allem um kleine irreguläre Feldformen, deren korrekte Berechnung hohe Ansprüche an das Planungssystem stellt. In diesem Kapitel wird die Genauigkeit der Dosisberechnung kleiner und irregulärer Feldsegmente in IKO durch Vergleiche mit dosimetrischen Messungen untersucht und Berechnungen eines kommerziellen Planungssystems (TMS 6.1, Nucletron B.V.) gegenübergestellt.

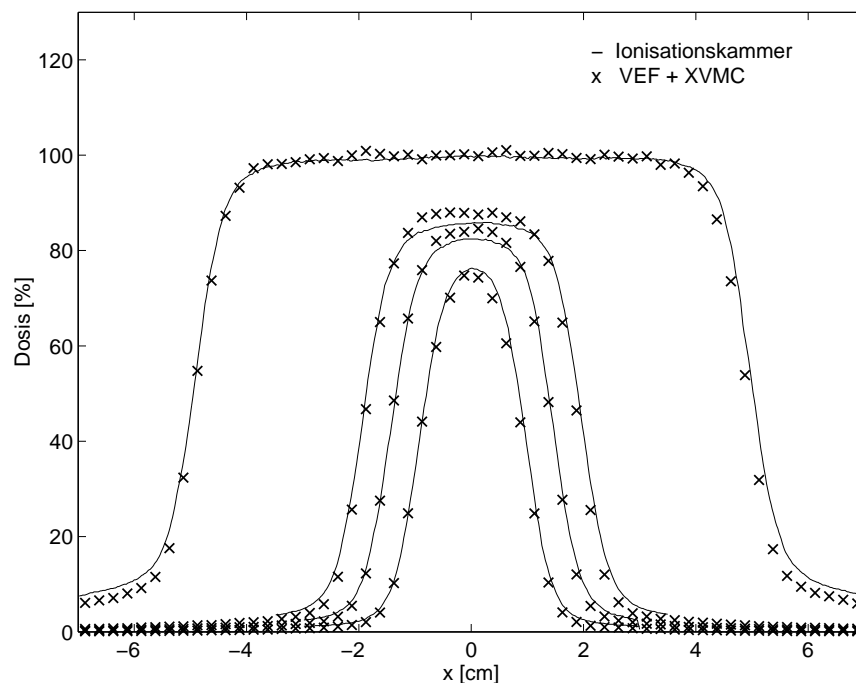


Abbildung 4.11: Gemessene (Linien) Crossplane-Profile im Vergleich zu berechneten Profilen von Feldern mit $2 \times 2 \text{ cm}^2$, $3 \times 3 \text{ cm}^2$, $4 \times 4 \text{ cm}^2$ und $10 \times 10 \text{ cm}^2$ in Wasser bei einem FOA von 90 cm in 10 cm Tiefe.

Die dosimetrischen Messungen wurden größtenteils, wie bereits in Kapitel 4.1.1 erwähnt, im Wasserphantom (Blue Phantom, IBA) mit verschiedenen Messsonden und zum Teil mittels Filmdosimetrie durchgeführt. Neben der Ionisationskammer IC15 (IBA) mit einem Kammervolumen von 0.13 cm^3 wurde eine Pin-Point-Kammer (PTW, 31006, 0.015 cm^3), ein Diamantdetektor (PTW, 60003, $0.2 \times \varnothing 2.6 \text{ mm}$) und eine Halbleiterdiode (PTW, 60008, $0.0025 \times \varnothing 1.1 \text{ mm}$) verwendet. Die Filmdosimetrie wurde mit dem Radiographiefilm EDR2 (Kodak) durchgeführt. Der EDR2-Film weist eine hohe Linearität bezüglich der Schwärzungskurve als Funktion der applizierten Dosis auf. Die Proportionalität zwischen optischer Dichte (OD) und Dosis wurde mittels einer aufgenommenen 7-stufigen

Kalibrierungstreppe, die durch Bestrahlung in wasseräquivalenten, 5 cm dicken Phantomplatten (RW3) erzeugt wurde, bestimmt. Der Kalibrierungsfilm wurde in das Densitometer WD 700i (IBA) eingelesen. Anschließend wurde eine kubische Funktion an die Dosis-OD-Kurve angefitet. Damit konnten bei den nachfolgenden Filmaufnahmen die gemessenen optischen Dichten direkt in Dosiswerte umgerechnet werden.

Abbildung 4.11 zeigt mit der Ionisationskammer gemessene Crossplane-Profile im Vergleich zu berechneten Profilen in 10 cm Tiefe und einem FOA von 90 cm. Dabei sind neben einem Dosisprofil eines $10 \times 10 \text{ cm}^2$ großen Feldes Profile IMRT-relevanter Feldgrößen von $2 \times 2 \text{ cm}^2$ bis $4 \times 4 \text{ cm}^2$ dargestellt. Die Profile sind auf das Feld mit $10 \times 10 \text{ cm}^2$ normiert. Die Dosis der berechneten Profile der Felder mit $3 \times 3 \text{ cm}^2$ und $4 \times 4 \text{ cm}^2$ liegt etwas über der Messung bei einer Abweichung von ca. 1.8%. Dagegen sind die Abweichungen der Profile bei den Feldgrößen von $2 \times 2 \text{ cm}^2$ und $10 \times 10 \text{ cm}^2$ wesentlich geringer. Der Dosisverlauf aller dargestellten Feldgrößen im Randbereich kann wiederum gut wiedergegeben werden.

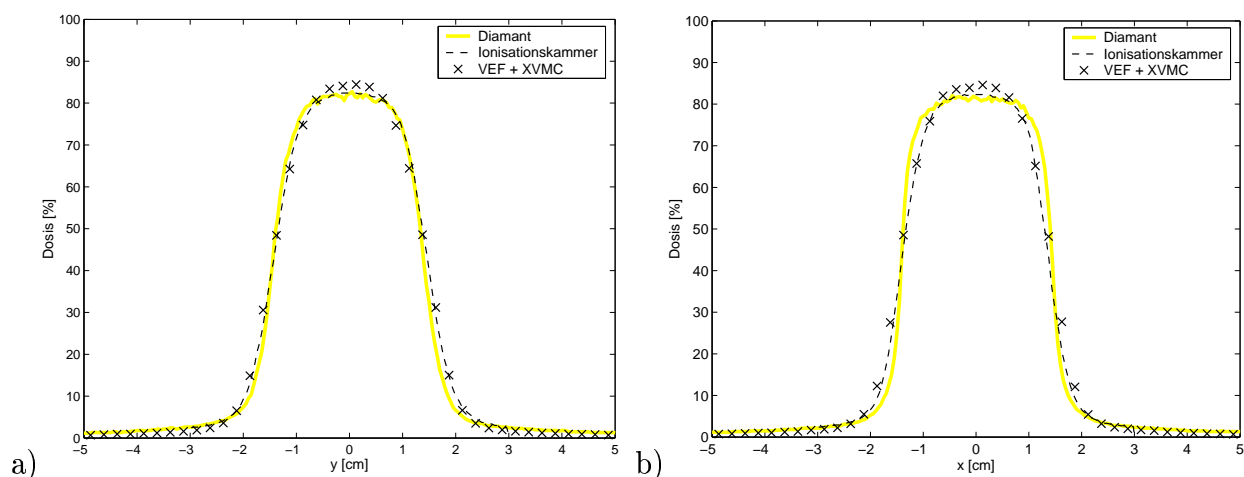


Abbildung 4.12: Gemessene und berechnete Inplane a) und Crossplane b) Profile eines $3 \times 3 \text{ cm}^2$ großen Feldes in Wasser bei einem FOA von 90 cm in 10 cm Tiefe.

Aufgrund der großen Dosisgradienten kleiner Felder hängt die Qualität der Messkurven sehr stark vom Kammer- bzw. Detektorvolumen ab. So zeigt Abbildung 4.12a) die Inplane- und Abbildung 4.12b) die Crossplane-Dosisprofile eines Feldes mit $3 \times 3 \text{ cm}^2$ gemessen mit der Ionisationskammer und dem Diamantdetektor im Vergleich zur VEFM Berechnung. Auch hier zeigen sich wieder gute Übereinstimmungen zwischen Messung und MC-Simulation. Die Dosis in der Feldmitte wird, wie bereits erwähnt, von XVMC überschätzt. Der Einfluss der besseren Auflösung der Diamantmessung durch das kleinere Detektorvolumen wird im Bereich der Feldgrenzen anhand eines stärkeren Dosisgradienten deutlich. Sodass die Diamantprofile für beide Messungen gegenüber der Ionisationskammermessung ein wesentlich steileres Profil aufweisen.

Eine mit dem Diamantdetektor gemessene und eine simulierte Tiefendosiskurve eines Fel-

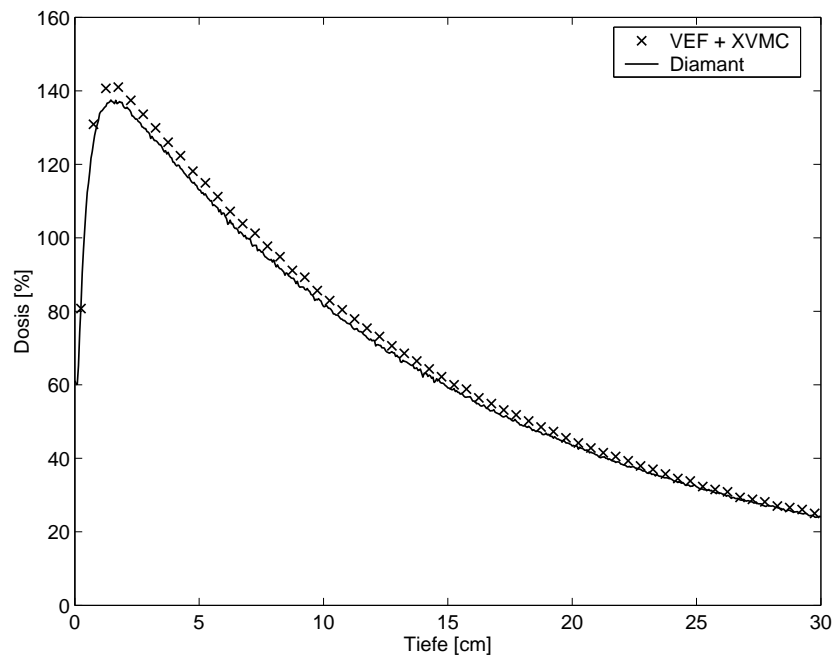


Abbildung 4.13: Gemessene (Diamantdetektor) und berechnete Tiefendosis-kurve eines Feldes mit $3 \times 3 \text{ cm}^2$ in Wasser bei einem FOA von 90 cm.

des mit $3 \times 3 \text{ cm}^2$ ist in Abbildung 4.13 dargestellt. Man erhält eine gute Übereinstimmung in Tiefen größer als 14 cm. Im Dosismaximum treten die größten Abweichungen von etwa 4% auf. Dazwischen bleibt die Dosisdifferenz mit ca. 2.4% konstant. Hier zeigt sich wiederum die Überschätzung der Dosis bei der VEFM+XVMC Rechnung gegenüber der Messung bei kleinen Feldgrößen.

Im Vergleich zur Tiefendosis-kurve bei Feldgrößen von $3 \times 3 \text{ cm}^2$ zeigt die MC-Simulation bei einer Feldgröße von $5 \times 5 \text{ cm}^2$ eine sehr geringe Abweichung zur Messung, die mit der Ionisationskammer durchgeführt wurde (Abbildung 4.14). Differenzen zwischen der Messung und der Berechnung des Feldes mit $5 \times 5 \text{ cm}^2$ werden erst erkennbar, wenn man die Querprofile in verschiedenen Tiefen betrachtet (Abbildung 4.15). Dabei zeigen sich maximale Abweichungen von etwa 1% im Profil der Tiefe von 5 cm. Das Crossplane-Profil bei 20 cm wird vom VEF Modell sehr gut wiedergegeben.

In Tabelle 4.5 sind die aus Messungen mit verschiedenen Messkammern ermittelten Outputfaktoren kleiner Feldgrößen, die auf das $10 \times 10 \text{ cm}^2$ Feld normiert sind, aufgeführt. Die Messungen erfolgten mit einer Ionisationskammer, einem Diamantdetektor und einer Pin-Point-Kammer. Die Abweichungen zwischen Pin-Point- und Diamantmessung sind sehr gering und liegen bei 0.1 – 0.3%. Demgegenüber weisen die mit der Ionisationskammer bestimmten Outputfaktoren Differenzen bis zu 1.0% auf. Der Vergleich der XVMC Simulation und der Messungen ist in Abbildung 4.6 dargestellt.

In der Strahlentherapie des Klinikums der Universität Regensburg wird zur Planung von IMRT Bestrahlungen das System TMS 6.1 (Nucletron B.V.) verwendet. TMS 6.1 enthält

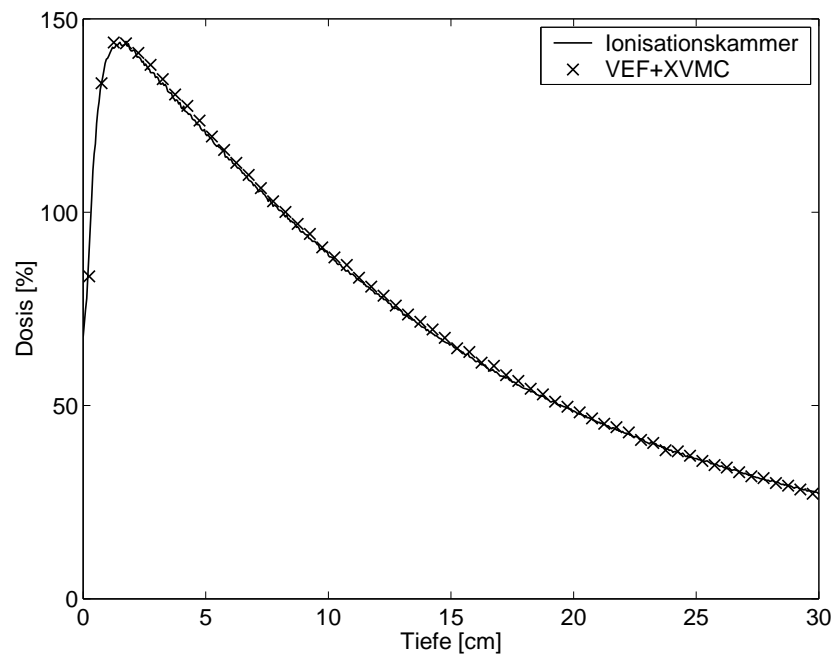


Abbildung 4.14: Gemessene (Ionisationskammer) und berechnete Tiefendosis-kurve eines $5 \times 5 \text{ cm}^2$ großen Feldes in Wasser bei einem FOA von 90 cm.

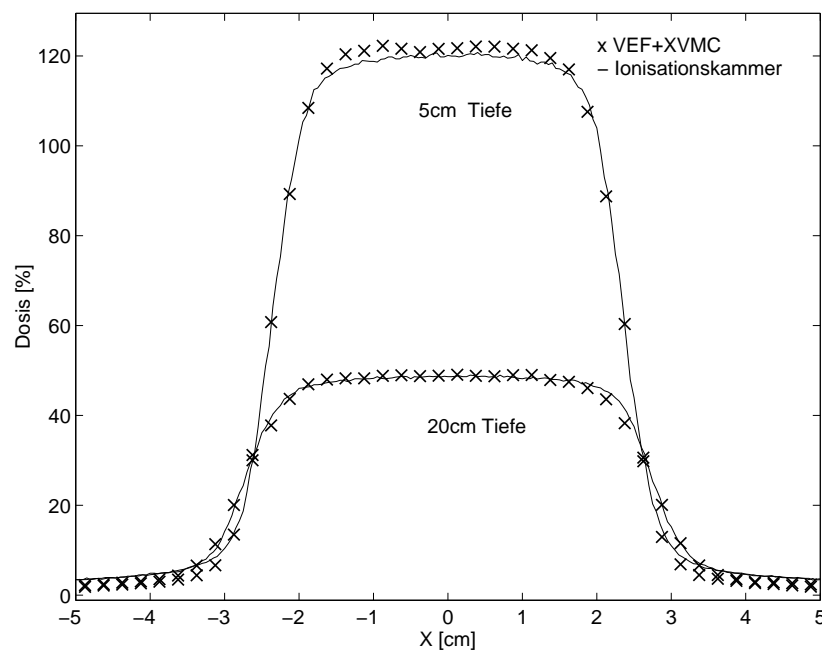


Abbildung 4.15: Gemessene (Ionisationskammer) und berechnete Crossplane-Profile eines $5 \times 5 \text{ cm}^2$ großen Feldes in Wasser bei einem FOA von 90 cm in Tiefen von 5 cm und 20 cm.

zur Dosisberechnung neben einem Collapsed Cone Algorithmus einen Pencil Beam Algorithmus, der aufgrund der wesentlich kürzeren Rechenzeiten für die inverse Planung eingesetzt wird, mit integriertem analytischen Strahlerkopfmodell. Die mit TMS 6.1 be-

Feld- größe (cm^2)	Messungen Out.Fakt. (%)			Berechnungen Out.Fakt. (%)	
	Ionisations- kammer	Diamant- detektor	Pin- Point	VEFM+ XVMC	Pencil Beam (TMS 6.1)
2×2	76.1	-	75.4	74.5	77.7
3×3	82.5	81.9	81.6	84.3	84.0
4×4	85.9	-	84.8	87.7	87.1
5×5	88.8	88.3	88.0	89.6	89.4
6×6	91.7	-	90.9	93.0	91.7
7×7	94.4	93.5	93.6	94.9	-
8×8	96.2	-	96.0	96.5	96.3
9×9	98.8	98.0	97.9	98.2	-
10×10	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Tabelle 4.5: Gemessene (Ionisationskammer, Diamant und Pin-Point) und berechnete (VEFM+XVMC) sowie Pencil Beam (TMS 6.1) Outputfaktoren kleiner quadratischer Felder in Wasser mit 6MV Photonen in einer Tiefe von 10 cm eines Primus (Siemens). Der FOA beträgt 90 cm und Outputfaktoren sind normiert auf das $10 \times 10 \text{ cm}^2$ Feld.

rechneten Outputfaktoren diverser kleiner quadratischer Feldsegmente sind ebenfalls in Tabelle 4.5 zu sehen. Ein Vergleich mit VEFM zeigt Outputfaktor-Unterschiede von weniger als 0.6%. Nur beim kleinsten Feld mit $2 \times 2 \text{ cm}^2$ bzw. $6 \times 6 \text{ cm}^2$ ergeben sich mit 3.2% bzw. 1.3% wesentlich größere Abweichungen.

Bei ersten IMRT-Anwendungen ausgewählter HNO-Fälle wurden von TMS diverse Randbedingungen zur inversen Planung und anschließender Umsetzung der optimierten Fluenzmatrizen in Bestrahlungssegmente festgelegt. So wurden ausschließlich Segmente mit einer minimalen Aperturfläche von 9 cm^2 von TMS zugelassen, wobei mindestens 3 Lamellenpaare geöffnet sein mussten. Mögliche Felder, die den gestellten Minimalanforderungen gerade noch entsprechen, sind in Abbildung 4.16 dargestellt. Im Folgenden wird das Segment mit den 5 geöffneten Leafpaaren als 3×7 -Segment bezeichnet und das mit nur 3 geöffneten Leafpaaren als 7×3 -Segment.

Solche sehr kleinen und extrem geformten Feldsegmente sind keine Seltenheit bei IMRT-Planungen ohne Beschränkung der Segmentgrößen. Es stellt sich dabei einerseits die Frage, ob das Strahlerkopfmodell des verwendeten TPS exakt genug ist, die Profilverläufe und die Outputfaktoren innerhalb eines akzeptablen Toleranzbereiches wiederzugeben. Andererseits stellt sich die Frage, welche dosimetrische Messmethode bzgl. der Kleinfeldproblematik am wenigsten fehlerbehaftet ist.

Die Segmente aus Abbildung 4.16 wurden mit verschiedenen Sonden (IC15, Pin-Point und Diode) im Wasserphantom gemessen. Zudem wurde eine Filmdosimetrie mit dem EDR2-Film in einem wasseräquivalenten Plattenphantom (RW3) herangezogen. Die rechnerisch ermittelten Profile und Outputfaktoren wurden mit VEFM+XVMC und den beiden in

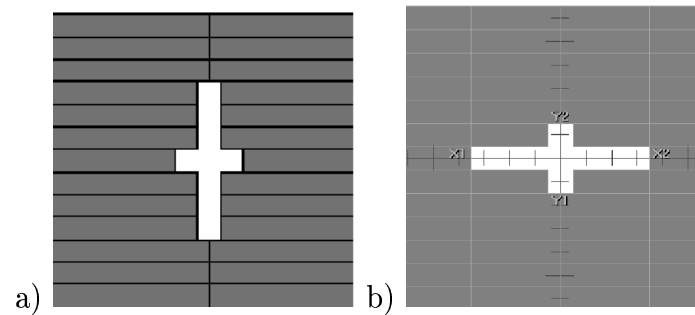


Abbildung 4.16: Segmente mit 9 cm^2 Aperturfläche und 5 geöffneten Leafpaaren (3×7-Segment) a) bzw. 3 geöffneten Leafpaaren (7×3-Segment) b).

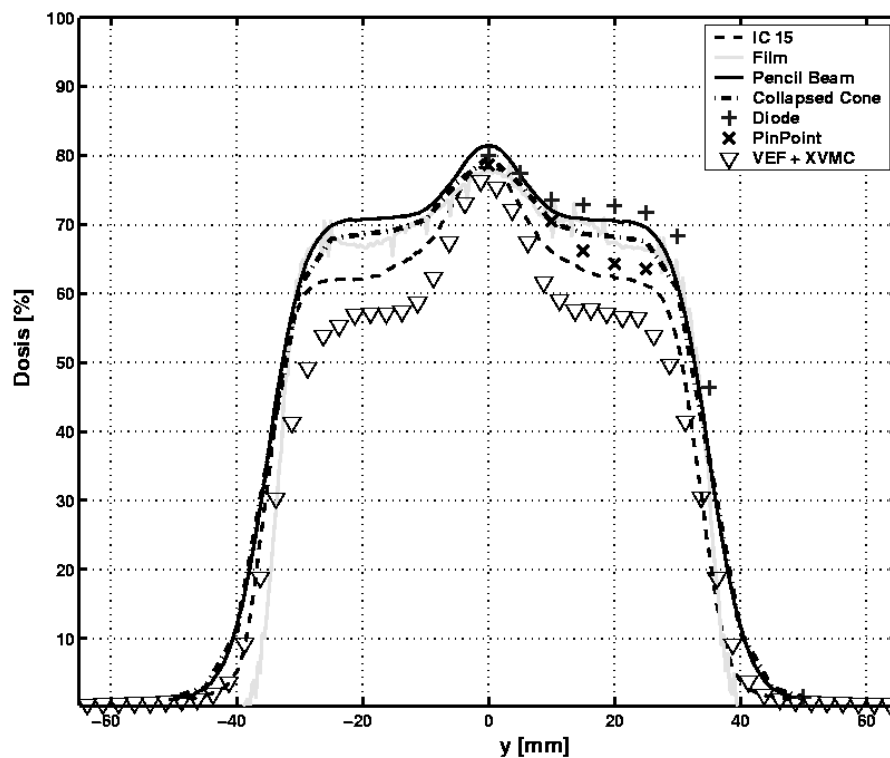


Abbildung 4.17: Gemessene und berechnete Inplane-Profile des irregulären 3×7-Segments mit einer Aperturfläche von 9 cm^2 und 5 geöffneten Leafpaaren (siehe Abb. 4.16a). Messungen in Wasser bei einem FOA von 90 cm in 10 cm Tiefe mit der IC15, Pin-Point und Diode sowie mit EDR2-Filmaufnahmen in einem wasseräquivalenten Phantom. Die simulierten Profile wurden mit VEFM+XVMC, TMS Pencil Beam und Collapsed Cone berechnet.

TMS integrierten Dosisberechnungsalgorithmen Pencil Beam und Collapsed Cone erstellt. Der FOA betrug dabei 90 cm und die Messtiefe lag bei 10 cm. Die Profile wurden wiederum auf ein entsprechendes Feld mit $10 \times 10 \text{ cm}^2$ normiert, welches mit der jeweiligen Sonde bzw. Rechenalgorithmus bestimmt wurde. In Abbildung 4.17 und 4.18 sind die gemessenen

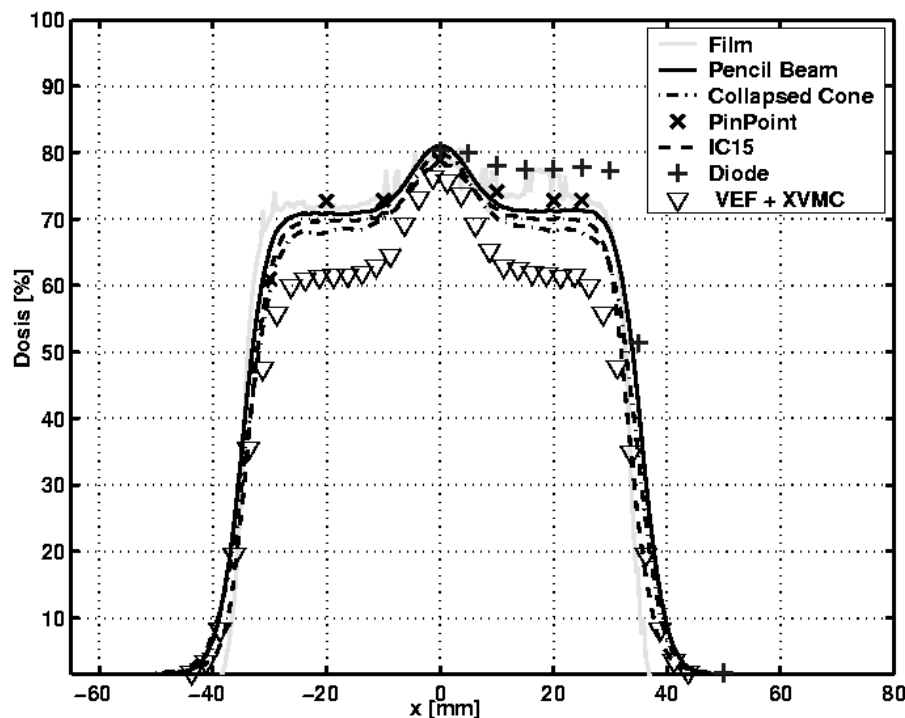


Abbildung 4.18: Gemessene und berechnete Crossplane-Profile des 7×3 -Segments mit einer Aperturfläche von 9cm^2 und 3 geöffneten Leafpaaren (siehe Abb. 4.16b). Messungen in Wasser bei einem FOA von 90 cm in 10 cm Tiefe mit der IC15, Pin-Point und Diode sowie mit EDR2-Filmaufnahmen in einem wasseräquivalenten Phantom. Die simulierten Profile wurden mit VEFM+XVMC, TMS Pencil Beam und Collapsed Cone berechnet.

und berechneten Profile der Segmente 7×3 und 3×7 zu sehen. Die dargestellten Kurven sind die Profile entlang der jeweiligen längeren Achsen der Segmentkreuze.

Sowohl für das 3×7 -Segment als auch für das 7×3 -Segment weisen die Profile sehr starke Abweichungen auf. Die größten Differenzen traten bei der Diodenmessung und VEF+XVMC Modellrechnung mit teilweise über 15% im äußeren Bereich auf. Doch auch beim Vergleich der weiteren Profile sind Abweichungen zwischen 5 – 10% feststellbar. Allerdings gilt dies nur für die Flanken außerhalb des Zentralstrahls, denn die Dosiswerte im Zentralstrahl bei $y=0$ bzw. $x=0$ variieren bei allen Messmethoden und Dosisberechnungsalgorithmen nur um wenige Prozent in guter Übereinstimmung mit dem Outputfaktor-Vergleich (siehe Tabelle 4.5).

Der stärkere Dosisabfall in den Flanken außerhalb des Zentralstrahls des 3×7 -Segments gegenüber dem 7×3 -Segment wird von allen Kurven gut wiedergegeben. Der Grund der geringeren Dosis im 3×7 -Segment ergibt sich daraus, dass die Strahlung durch die fokussnäheren Y-Blenden im Falle des 3×7 -Segments gegenüber des 7×3 -Segments in diesem Bereich stärker abgeschirmt wird.

Betrachtet man nur die verschiedenen Messungen, so zeigt sich für beide Segmente, dass

die größte Diskrepanz zwischen den Messungen der kleinvolumigen Diodenkammer und großvolumigen Ionisationskammer auftritt. In den Flanken liegen hier die Dosisdifferenzen bei 7 – 10%. Die Pin-Point- und Filmkurven befinden sich dazwischen und weisen die geringsten Abweichungen auf.

Beim Vergleich der Rechnungen mit TMS Pencil Beam, Collapsed Cone und VEFM+XVMC ergeben sich für die Dosiswerte im Zentralstrahl Differenzen von nur wenigen Prozent in Übereinstimmung mit den Outputfaktoren in Tabelle 4.5. Dagegen zeigen die Profildaten außerhalb des Zentralstrahls große Unterschiede auf. Die größten Differenzen zeigen sich im Vergleich zwischen Pencil Beam und VEFM+XVMC. Dabei ergeben sich in den Crossplane-Profilen des 7×3-Segments Abweichungen bis zu 8% und in den Inplane-Profilen des 3×7-Segments Abweichungen über 10%. Die Collapsed Cone Berechnungen befinden sich dabei jeweils mit einer Dosisdifferenz von 2 – 3% unterhalb der Pencil Beam Kurven. Aufgrund der besseren Berücksichtigung von Streuanteilen von Collapsed Cone gegenüber Pencil Beam würde man erwarten, dass die Collapsed Cone Profile nahe bei den VEFM+XVMC Rechnungen liegen. Die großen Abweichungen im Vergleich der Profilverläufe sind demnach sehr überraschend. Eine mögliche Erklärung hierfür liegt nach Aussagen von M. Fippel in der Anwendung des VEF Modells bei sehr kleinen Feldern mit Feldbreiten kleiner gleich 1 cm. In diesen Feldgrößenbereichen kann VEFM nur eingeschränkt angewendet werden.

Aufgrund der Modellierung von VEF anhand von Basisdaten, die mit der Ionisationskammer erstellt wurden, zeigen die VEFM+XVMC Simulationen im Vergleich aller Messmethoden und insbesondere der kleinvolumigen Pin-Point und Diodenmessungen die beste Übereinstimmung mit der Ionisationskammer. Dies gilt vor allem für die Bereiche an den Feldgrenzen.

4.1.3 Anwendung von VEFM+XVMC zur Untersuchung der Dosisberechnung eines konventionellen TPS und zur Simulation von Fehlerquellen bei der IMRT-Bestrahlung

Dosisescalation und steile Dosisgradienten in der Umgebung von Risikoorganen, die bei IMRT-Bestrahlungen auftreten können, erfordern bei der Einführung der IMRT einen enormen Aufwand zur dosimetrischen Verifikation des erstellten Patientenplans. In der Praxis werden meist die Fluenzprofile mit Hilfe der Filmdosimetrie verifiziert und die berechnete Dosisverteilung durch die Übertragung des Patientenplans auf ein Patientenphantom, das mit Filmen bestückt ist und z. B. für HNO-Fälle eine zylindrische Form besitzt, überprüft [21]. Neben diesen relativen Messungen werden zusätzlich anhand einer absoluten Referenzpunktmessung die Monitorwerte der Bestrahlungsfelder bzw. Segmente verifiziert.

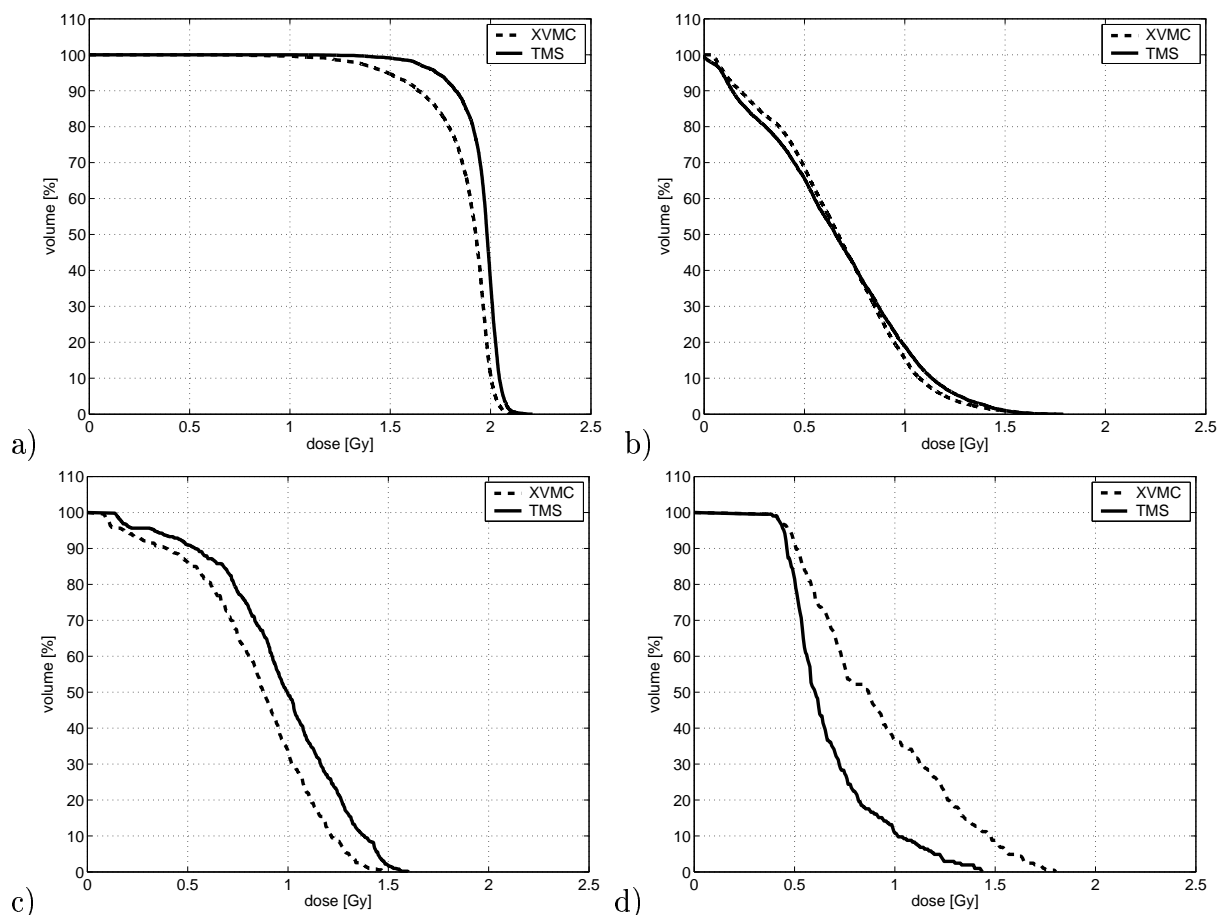


Abbildung 4.19: Vergleich der DVHs eines 7-Felder-IMRT-Plans, der unter der Verwendung des in TMS 6.1 integrierten Pencil Beam-Codes erstellt wurde, mit den DVHs, die sich aus der MC-Vorwärtssimulation mit XVMC und VEFM ergeben. Die dargestellten DVHs sind: Planungszielvolumen a), Restgewebe b), Rückenmark c) und rechte Parotis d). Die Fraktionsdosis beträgt 1.8 Gy.

Zum einen sind die aufgezählten Verifikationsmethoden sehr aufwendig in ihrer Durchführung und Auswertung, zum anderen wird der Bestrahlungsplan auf ein Patientenphantom übertragen, welches aus einem wasseräquivalenten Material besteht und im Gegensatz zum realen Patienten keinerlei Dichteinhomogenitäten aufweist. Somit können bei der Verifikation Dosisungenauigkeiten, die z. B. bei der Verwendung konventioneller Dosisberechnungsalgorithmen wie z. B. Pencil Beam oder Collapsed Cone vor allem an Grenzflächen verschiedener Gewebearten und im Aufbaubereich auftreten, nicht überprüft werden. Dies ist mit dosimetrischen Methoden nur mit inhomogenen, am besten anthropomorphen Phantomen wie etwa dem Alderson-Phantom [13], möglich.

Bei der Einführung der IMRT in der Strahlentherapie des Universitätsklinikums in Regensburg wurde die inverse Planung mit dem Planungssystem TMS 6.1 durchgeführt, welches, wie bereits erwähnt, einen Pencil Beam Code zur Dosisberechnung verwendet. Auf die Dosisberechnungsungenauigkeiten der Pencil Beam Doseengines wurde in Kapitel 2.1 hingewiesen.

Eine Alternative zur dosimetrischen Verifikation stellt die Überprüfung des optimierten Patientenplans durch eine MC-Simulation dar. Grundvoraussetzungen hierfür sind eine sehr genaue MC-Doseengine und ein adäquates Strahlerkopfmodell. Mit dem in IKO integrierten MC-Code XVMC und dem Strahlerkopfmodell VEFM ist man in der Lage die vom TMS-System erzeugte Dosisverteilung eines IMRT-Plans mit einer MC-Vorwärtssimulation zu vergleichen und auf Dosisberechnungsungenauigkeit zu überprüfen. Die Vorteile einer solchen MC-Verifikation sind zum einen eine vollständige dreidimensionale Verifikationsmöglichkeit und zum anderen die Mitberücksichtigung von Gewebeinhomogenitäten und Oberflächenkrümmung des Patientenvolumens.

4.1.3.1 Untersuchung eines IMRT-Falles im Kopf-Hals-Bereich

Ein mit TMS optimierter IMRT 7-Felderplan eines HNO-Patienten wurde über die DICOM-RT-Schnittstelle in IKO importiert und mit VEFM+XVMC eine dreidimensionale Dosisverteilung berechnet. Die gesamte Rechenzeit aller 61 Segmente betrug 47 Minuten auf einem Dell Computer mit einem Intel Pentium 4 Prozessor (2.4 GHz, 1 GB).

Die mit dem Planungssystem TMS 6.1 und VEFM+XVMC berechneten Dosisverteilungen wurden anhand der resultierenden DVHs, der Dosisabweichungs-Histogramme und der Differenzdosisverteilungen transversaler Schichten gegenübergestellt.

In Abbildung 4.19 sind die DVHs des PTV, UT und der beiden Risikoorgane, Rückenmark und rechte Parotis, dargestellt. Die Dosisangaben beziehen sich jeweils auf eine Fraktionsdosis mit 1.8 Gy. In TMS wurde die Dosisverteilung auf die Einzeldosis von 1.8 Gy normiert. Bei der MC-Simulation resultierte die absolute Dosisverteilung aus der Verwendung der in TMS bestimmten MU. Es sind deutliche Abweichungen in allen VOIs außer des UTs feststellbar. Die DVHs von PTV und Rückenmark der MC-Berechnung liegen dabei im Vergleich zur Parotis unterhalb der DVHs der TMS Optimierung.

Um die Dosisdifferenzen einzelner Voxel zu vergleichen, wurde, wie in Abbildung 4.20 dargestellt, ein Histogramm aller VOIs gebildet. Dabei wurde die Dosisabweichung folgendermaßen definiert:

$$\Delta = \frac{D(i)^{XVMC} - D(i)^{TMS}}{D(i)^{XVMC}} \times 100, \quad (4.1)$$

mit der Dosis $D(i)^{XVMC}$ bzw. $D(i)^{TMS}$ des Voxels i der MC bzw. der TMS Verteilung. Für das Zielvolumen ergab sich damit eine durchschnittliche Dosisdifferenz von -5.3%. Die durchschnittliche Dosisdifferenz des UT lag bei -3.7%. Die größten Durchschnittsabweichungen ergaben sich im Rückenmark mit -21.2% und der rechten Parotis mit 23.2%. Während das in Abbildung 4.20a dargestellte Histogramm der Abweichungen im PTV eine relativ schmale Verteilung aufweist, streuen die Abweichungen im Rückenmark und in der rechten Parotis wesentlich stärker.

In Abbildung 4.21 ist die Differenz in einer transversalen Schicht dargestellt. Die relativen Abweichungen beziehen sich auf das Maximum der MC-Dosisverteilung. Auch hier ist eine höhere Dosis im Bereich der rechten Parotis in der MC-Berechnung im Vergleich zur TMS Dosisverteilung zu erkennen.

Neben der begrenzten Berechnungsgenauigkeit des in TMS verwendeten Pencil Beam Algorithmus können bei der Umsetzung eines IMRT-Plans weitere Fehlerquellen auftreten, die zu einer unerwünschten Dosisverteilung führen. Dabei stellt z. B. die Lagerung des Patienten eine große Fehlerquelle dar. Des Weiteren gilt es die Leafpositionierung der Bestrahlungssegmente zu überprüfen. Bei bis zu 100 Segmenten ist dies allerdings mittels

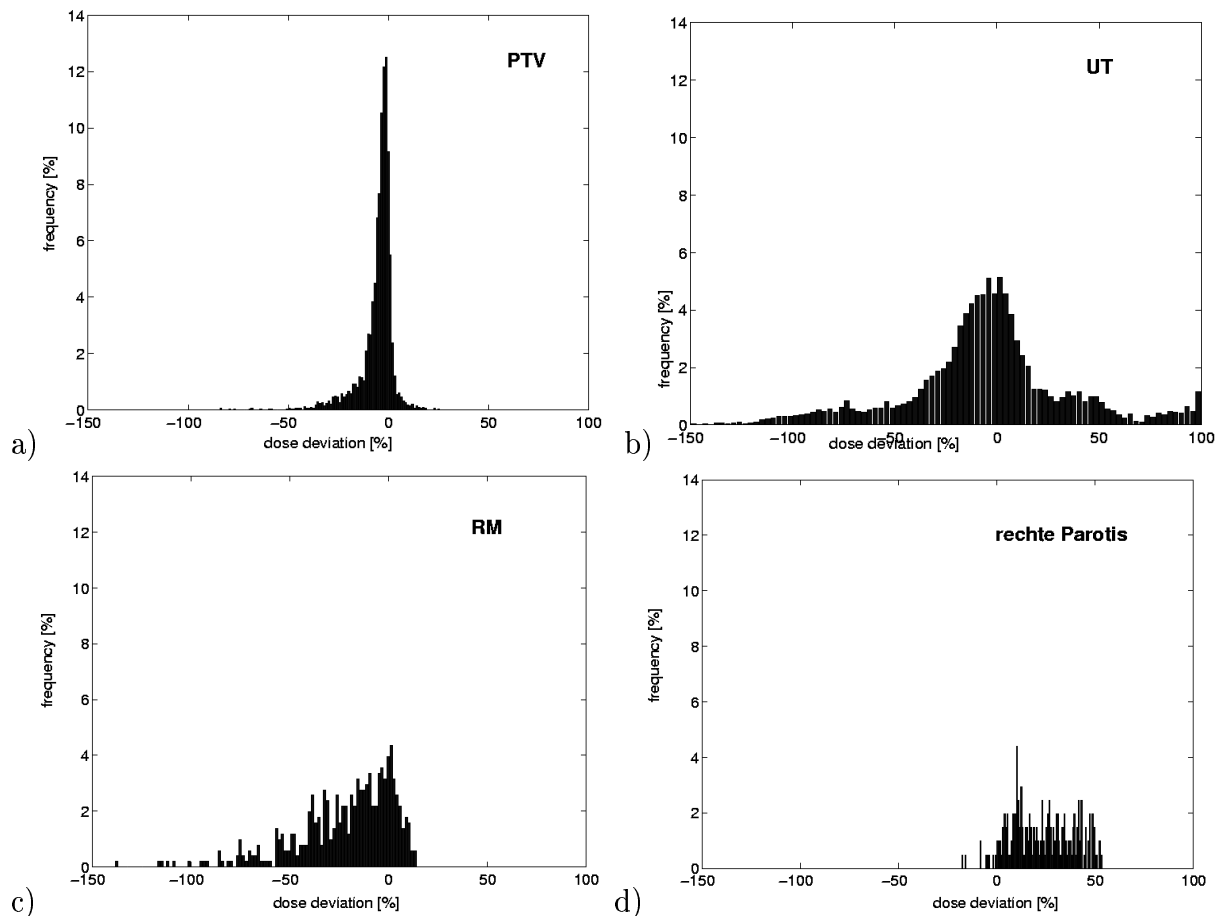


Abbildung 4.20: Dosisabweichungs-Histogramm der VOIs der VEFM+XVMC und der TMS-Dosisverteilung. Die relativen Abweichungen ergeben sich aus: $[\text{Dosis(XVMC)} - \text{Dosis(TMS)}] / \text{Dosis(XVMC)}$.

Filmdosimetrie eine sehr zeitaufwendige Angelegenheit. Man begnügt sich deshalb entweder mit der Verifikation weniger Segmente oder der Überlagerung aller Segmente einer Bestrahlungsrichtung. Der entscheidende Nachteil dieser Methode ist jedoch, dass sich bei der Überprüfung der Segmentüberlagerung fehlerbehaftete Fluenzverteilungen einzelner Segmente kompensieren können.

Wie sich bei der Qualitätssicherung der MLCs herausstellte, weisen die Primus-Beschleuniger bezüglich der korrekten Leafpositionierung Abweichungen bis zu 3mm bei der Projektion in die Isozentrumsebene auf. Der Hersteller garantiert eine Toleranz von $\pm 2\text{mm}$. Um herauszufinden, wie sich diese Leafdepositionierung auf die Dosisverteilung einer IMRT-Bestrahlung auswirkt, wurden mit IKO verschiedene Simulationen mit inkorrekten Leafbewegungen am Beispiel des bereits in diesem Kapitel beschriebenen HNO-Plans durchgeführt und mit der MC-Simulation bei exakter MLC-Einstellung verglichen.

Zunächst wurden zwei Fälle mit maximaler Depositionierung aller Leafs betrachtet. Man geht davon aus, dass sich die Lamellen innerhalb der vom Hersteller garantierten maxi-

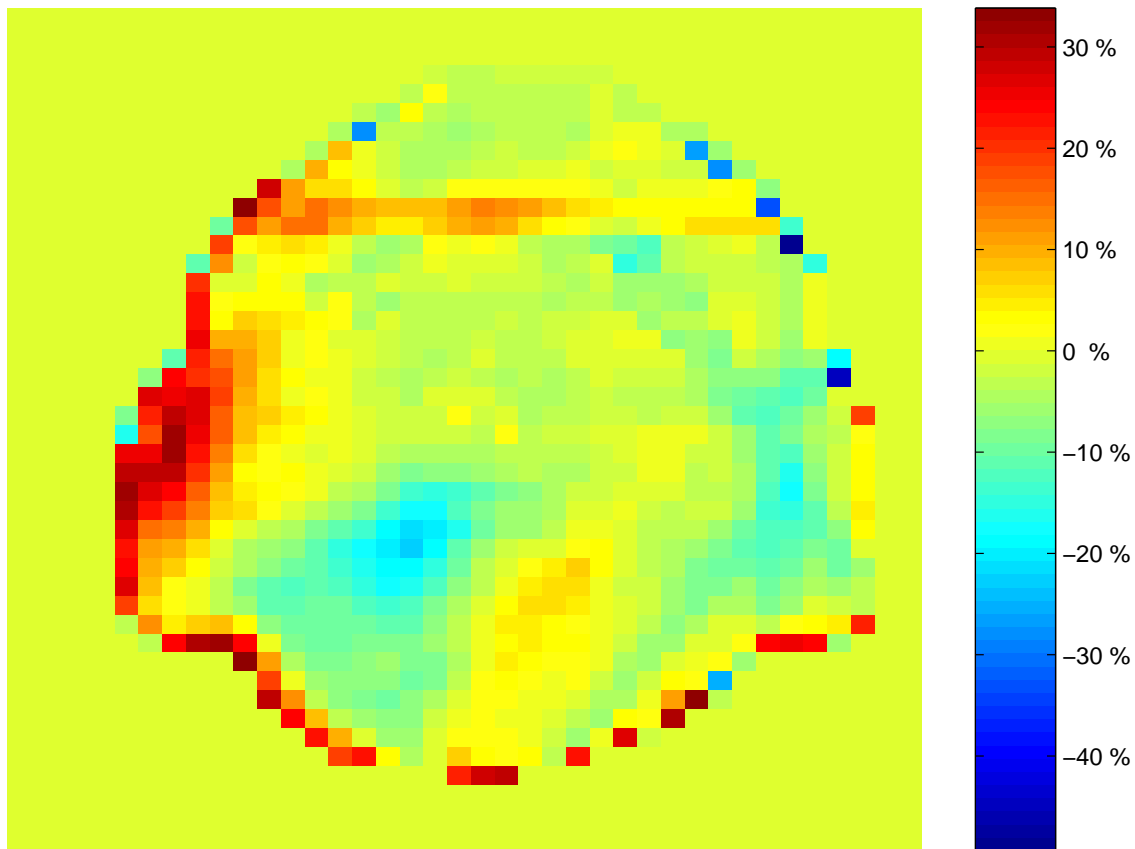


Abbildung 4.21: Dosisabweichung einer transversalen Schicht eines 7-Felder IMRT Plans. Die relativen Abweichungen sind auf das Dosismaximum der MC-Verteilung normiert.

malen Toleranz von ± 2 mm bewegen. So wurde eine MC-Simulation durchgeführt, bei der alle geöffneten Leafs um weitere 2 mm geöffnet wurden. Analog wurden bei einer weiteren Simulation alle Leafs um jeweils 2 mm zugefahren. Der Vergleich der DVHs bei korrekten Leafpositionen und deponierten Leafs ist in Abbildung 4.22 dargestellt. Die Referenzdosis entspricht dabei einer Dosis von 1.8 Gy. In beiden Fällen ist zu sehen, dass sich die DVHs teilweise um mehr als 10 cGy gegenüber den korrekten DVHs verschieben. Dies entspricht einer Über- bzw. Unterdosierung in den VOIs von über 6%.

Es stellt sich natürlich die Frage, wie sich die Leafdepositionierung bei realistischeren Annahmen auf die Dosisverteilung auswirkt. Hierzu wurde folgender Fall betrachtet. Man geht davon aus, dass durch Fehlkalibrierung und Toleranzspielraum beim Fahren der Leafs jedes Leaf eine feste Abweichung zwischen -2 mm und +2 mm aufweist. Dabei wird vernachlässigt, dass die Leafpositionierung durch deren mechanische Ansteuerung bei gekippter Gantry variiert. Zur Simulation dieses Falles erhielt jedes einzelne Leaf eine zufällige Abweichung zwischen -2 mm und 2mm, die allerdings beim Fahren der jeweiligen Lamelle zur Erzeugung eines Segments konstant blieb. In Abbildung 4.23 (links) sind die daraus resultierenden DVHs der VOIs den korrekten DVHs gegenübergestellt. Im PTV treten

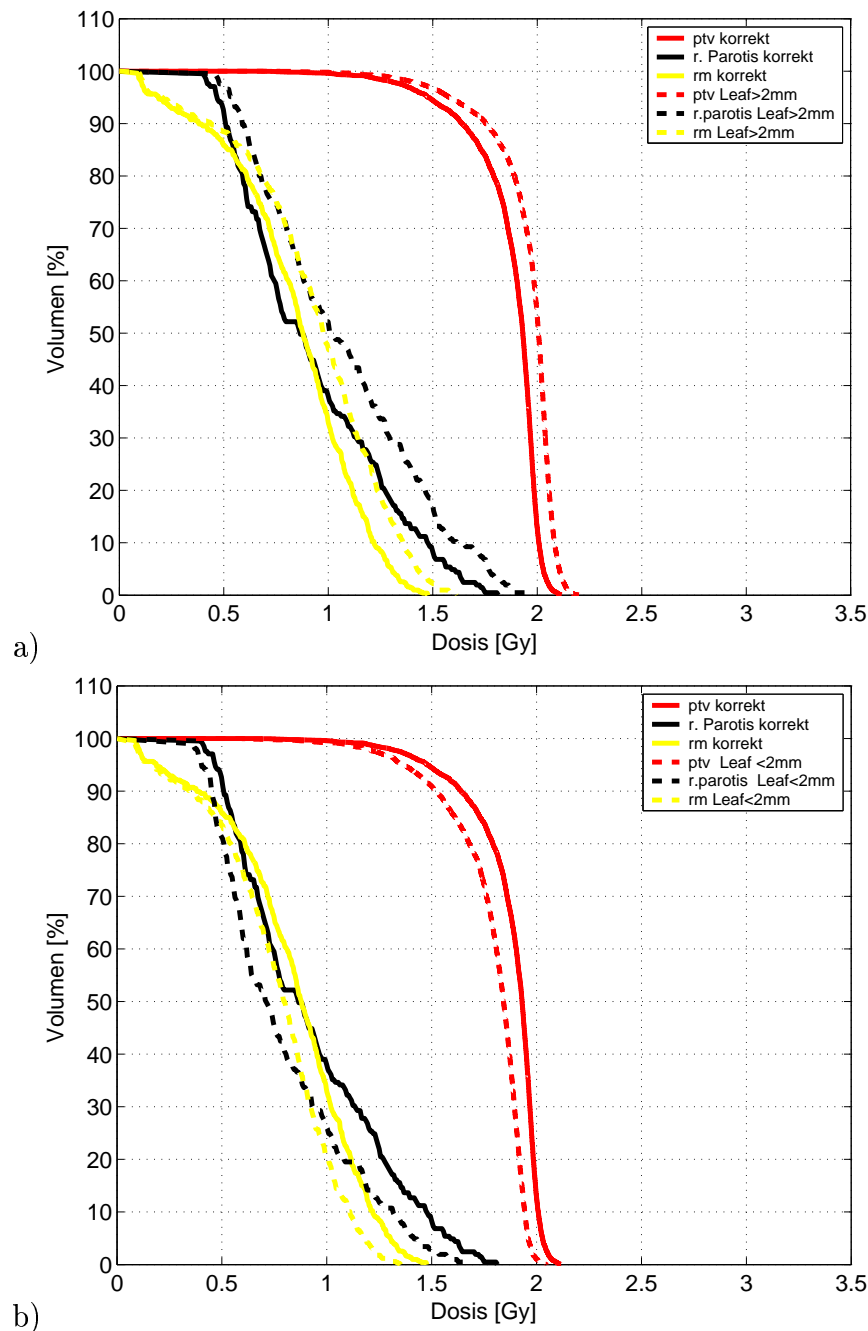


Abbildung 4.22: Vergleich der DVHs eines 7-Felderplans bei korrekter Segmentenpositionierung mit den DVHs bei einer Depositionierung aller segmentbildender Leafs um +2 mm (Öffnung) a) bzw. um -2mm (Schließung) b).

geringe Abweichungen auf. Demgegenüber zeigen die DVHs der Risikoorgane deutlichere Abweichungen. Beim voxelweisen Vergleich, wie er in Abbildung 4.23 (rechts) für das PTV dargestellt ist, zeigt sich, dass sich zwar im Mittel die Dosisabweichungen um 0% bewegen, aber Abweichungen bis zu $\pm 6\%$ auftreten.

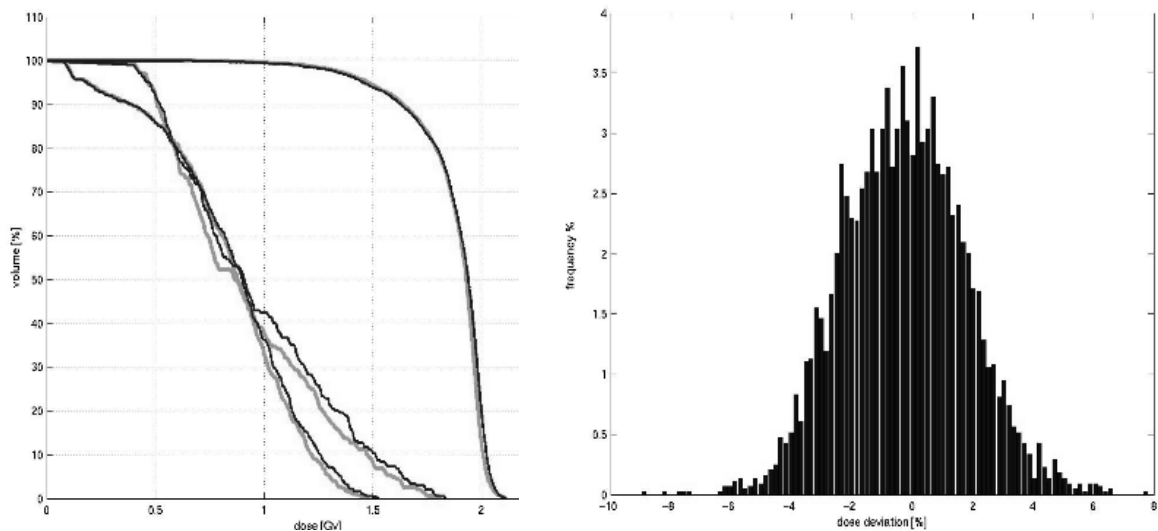


Abbildung 4.23: DVHs mit korrekter Leaf-Bewegung (schwarz) und DVHs einer MC-Simulation bei der jedes Leaf für alle Segmente um eine zufällig bestimmte, konstante Abweichung zwischen -2 und +2 mm deponiert waren (grau). Histogramm der Dosisabweichung im PTV, die sich aus dem Leafshift ergeben (rechte Abbildung).

4.1.3.2 Untersuchungen zu einer Prostata-IMRT-Bestrahlung

Neben dem HNO-Vergleich zwischen TMS und XVMC, bei dem aufgrund der starken Patientenkonturkrümmung und hohen Gewebehomogenitäten Abweichungen in den berechneten Dosisverteilungen zu erwarten waren, wurde mit einer MC-Simulation eines mit TMS optimierten 7-Felder IMRT-Plan eines Prostatakarzinoms durchgeführt. Im Falle der Prostatabestrahlung mit geringerer Krümmung der Patientenkontur und wesentlich homogeneren Gewebestruktur sollten mit der Annahme, dass TMS und VEFM+XVMC vergleichbare Strahlerkopfmodelle besitzen, geringere Dosisdifferenzen auftreten.

Die Auswertung des Dosisverteilungsvergleiches erfolgte analog wie im Kapitel 4.1.3.1. Die in Abbildung 4.24 dargestellten DVH des PTVs a), des UT-Margin b) und der Risikoorgane Rektumwand c) und Blase d) zeigen eine erheblich bessere Übereinstimmung. Die größten Abweichungen traten bei den DVHs der Blase auf. Dieses Ergebnis konnte in der Bestimmung der voxelweisen Dosisabweichung bestätigt werden. So ergab sich für das Zielvolumen eine mittlere Dosisabweichung von 1.98%, für das UT-Margin -0.78%, die Rektumwand 0.01% und die Blase 9.10%. Die Histogramme in Abbildung 4.25 sind erheblich schmaler als in Abbildung 4.20 und weisen symmetrische Verteilungen auf.

In Abbildung 4.26 ist die Differenz der Dosisverteilungen der transversalen Isozentrumsebene dargestellt. Die prozentualen Dosisdifferenzen sind dabei auf das Dosismaximum

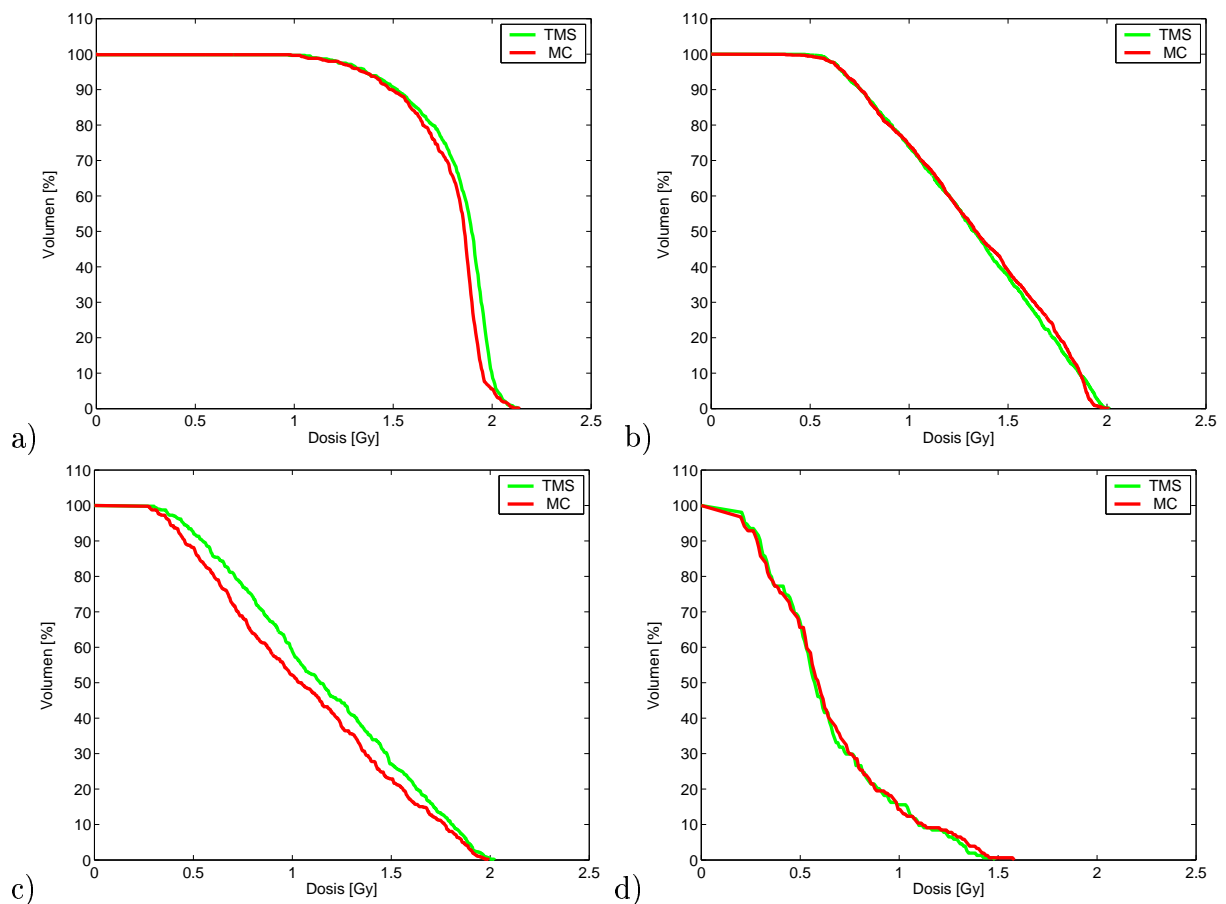


Abbildung 4.24: DVH-Vergleich eines 7-Felder-IMRT-Plans, der mit TMS 6.1 unter Verwendung des integrierten Pencil Beam Codes erstellt wurde, mit einer MC-Vorwärtssimulation mit VEFM+XVMC. Die dargestellten DVHs sind: Planungszielvolumen a), Restgewebe b), das sich innerhalb eines Abstandes von 4 cm um das PTV befindet, Blase c) und Rektumwand d). Die Fraktionsdosis betrug 1.8 Gy

der VEFM+XVMC Berechnung bezogen. Die Differenzen mit Werten über 5% stellt man an der Patientenaußenkontur fest, die vor allem durch die Interpolation der Dosisverteilungen bei deren Überlagerung entstehen.

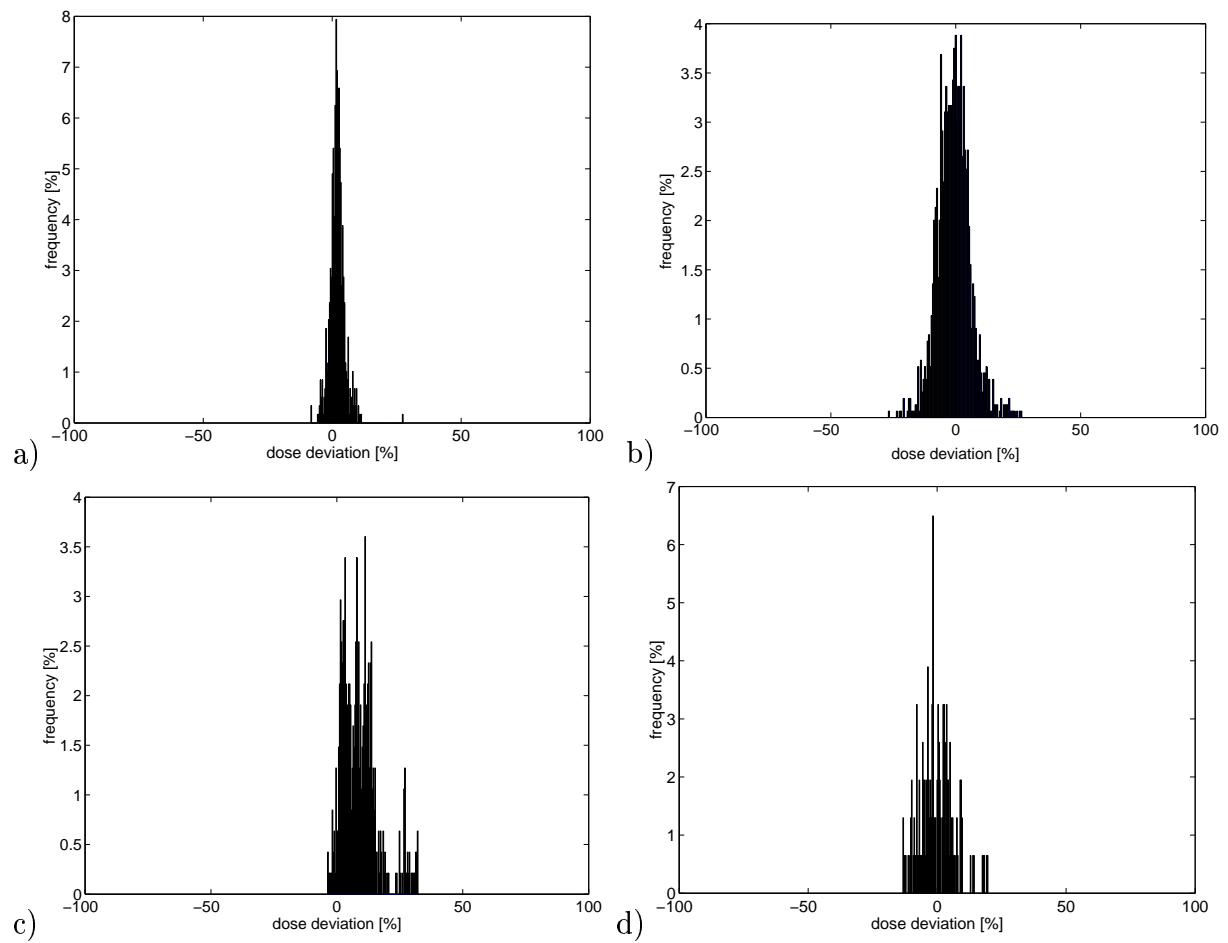


Abbildung 4.25: Dosisabweichungen der VOIs der XVMC und der TMS Dosisverteilung. Die relativen Abweichungen ergeben sich mit: $[\text{Dosis(XVMC)} - \text{Dosis(TMS)}] / \text{Dosis(XVMC)}$ und den VOIs: a) Planungszielvolumen, b) Restgewebe, c) Blase und d) Rektumwand.

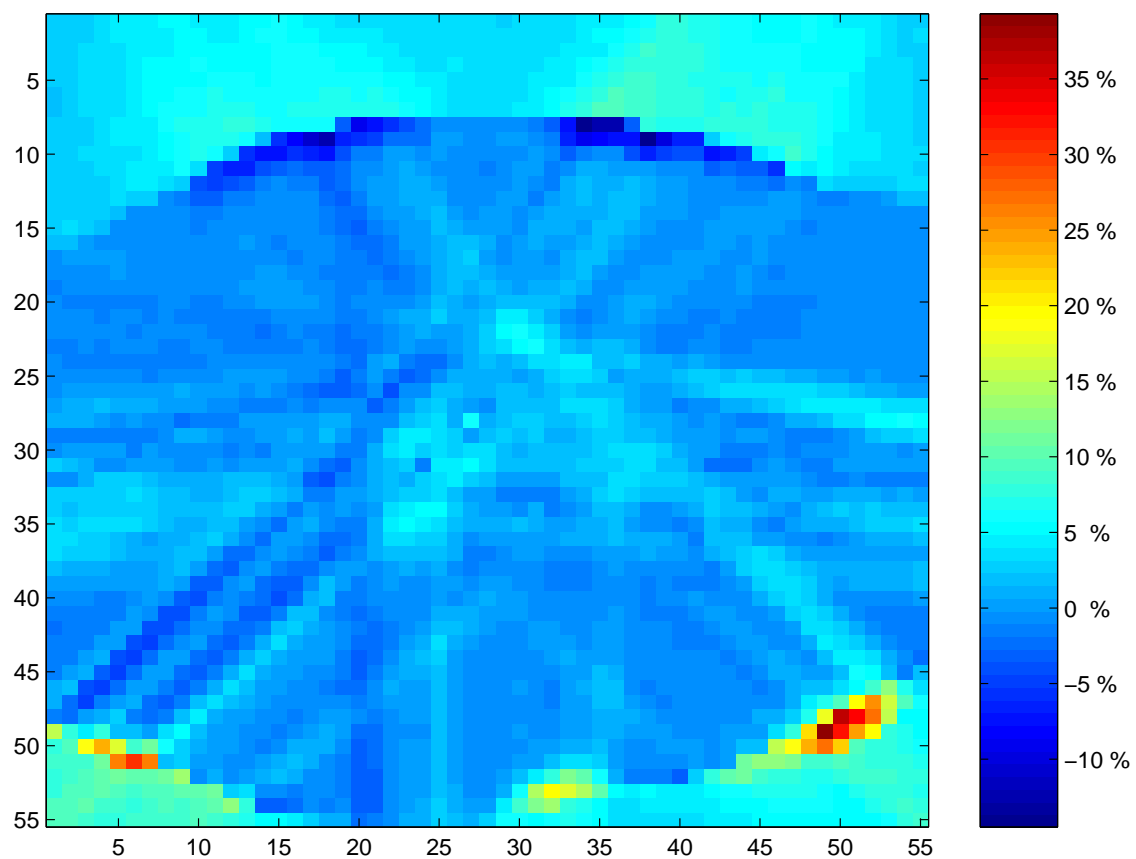


Abbildung 4.26: Dosisabweichung in der Isozentrumsebene eines 7-Felder Prostata-IMRT-Plans. Die relativen Abweichungen sind auf das Dosismaximum der XVMC Verteilung normiert.

4.1.4 Untersuchung der inversen Kernel (IK)

Die inversen Kernel werden, wie bereits in Kapitel 3.2.1 beschrieben, bei der MC-Simulation mit offenen Feldern erzeugt und mit Hilfe binärer Bäume speicherplatzreduzierend gespeichert. Sowohl die Rechenzeit für die Generierung der IK, wie auch die Datenmenge der inversen Kernel hängen vom Patientenvolumen, Voxelauflösung, Anzahl der Felder, Feldgrößen und Genauigkeit der MC-Berechnung bzw. Anzahl der simulierten Photonen ab.

Am Beispiel eines HNO-Patienten ergab sich mit ca. 12000 VOI-Voxel bei einer Voxelauflösung von $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ cm}^3$ und einem statistischen Fehler der MC-Simulation von 1% eine Datenmenge von etwa 34MB pro Bestrahlungsfeld. Im Falle eines 7-Felderplans erreichte die Datenmenge 240MB.

Die Visualisierung eines IK (siehe Abbildung 3.3) zeigt bereits, dass der dosisbestimmende Anteil eines Bestrahlungsfeldes zur Gesamtdosis eines Volumenelements nur von wenigen Bixel herrührt. Um abschätzen zu können, wie groß der evtl. vernachlässigbare Dosisbeitrag einzelner IK-Elemente IK_{ij} ist und welche Datenmenge sie in den IK-Lookup-Tables einnehmen, wurde in IKO eine Kernelfilterfunktion programmiert. Dabei werden zur Dosisberechnung nur die Kernelbeiträge berücksichtigt, deren Dosisbeitrag größer als ein relativer Abschneidewert ik_{cut} ist. ik_{cut} bezieht sich dabei auf den jeweiligen maximalen Dosisbeitrag eines IKs.

ik_{cut} (%)	mittlere Abweichung (%)	mediane Abweichung (%)	maximale Abweichung (%)	Speicherplatz- reduzierung (%)
10	17.3	17.0	38.9	98
1	8.8	8.7	14.8	92
0.1	1.7	1.7	2.8	66
0.05	0.7	0.7	1.3	40
0.01	0.06	0.05	0.15	13
0.001	0.0006	0	0.018	2

Tabelle 4.6: Untersuchung der IK. Der prozentuale Abschneidewert ik_{cut} bezieht sich auf den jeweiligen Maximumsdosisbeitrag eines inversen Kernels.

Zur Untersuchung wurde ein HNO-Fall mit 7 Einstrahlrichtungen herangezogen. Anhand der unmodulierten, offenen Felder wurde mit der IK-Doseengine eine Referenzdosisverteilung berechnet. Mit der Filterfunktion wurden Dosisverteilungen mit verschiedenen ik_{cut} -Werten erstellt. Die Abschneidewerte variierten dabei von 0.001-10.0%. In Tabelle 4.6 sind neben den Dosisabweichungen zwischen den Berechnungen mit den kompletten und gefilterten inversen Kernelbeiträgen aller VOIs die Speicherplatzreduzierungen, die sich aus den gefilterten IKs ergaben, aufgeführt. In Abbildung 4.27 sind die entsprechenden Histogramme dargestellt.

Bei der Berücksichtigung der IK-Elemente, deren Dosisbeiträge größer als 10% des jewei-

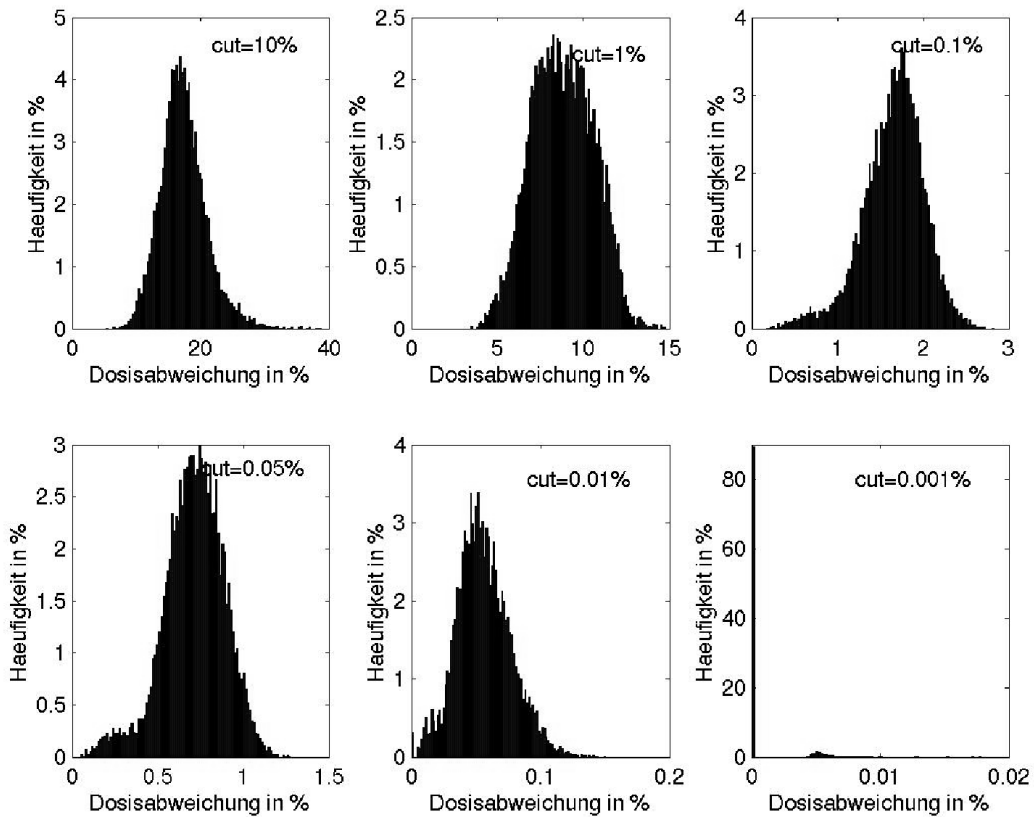


Abbildung 4.27: Dosisabweichungen bei Berücksichtigung von Kernelbeiträgen, die größer als ik_{cut} bezogen auf den maximalen Dosisbeitrag eines IKs sind.

ligen Maximumsbeitrags sind, erhält man im Vergleich zur Referenzdosisverteilung eine mittlere Abweichung von 17.3%. Die IK-Elemente, die zu dieser Dosisverteilung beitragen, entsprechen allerdings nur 2% aller IK-Elemente. Würde man nur die IK-Elemente berücksichtigen, deren Dosisbeitrag größer als 1% des Maximums ist, so ergibt sich eine mittlere Abweichung von 8.8%. Bemerkenswert ist jedoch, dass sich dabei die Gesamtanzahl aller IK-Elemente um 92% reduzieren lässt. Für $ik_{cut} = 0.1\%$ bzw. $ik_{cut} = 0.05\%$ sind die Dosisabweichungen mit 1.7% bzw. 0.7% bereits in Größenordnungen, die bei Dosisberechnungen toleriert werden könnten. Die IK-Elemente bzw. deren Speicherplatz lässt sich immerhin noch um 66% bzw. 40% reduzieren. Mit $ik_{cut} = 0.01\%$ liegt die mittlere Abweichung unter 1‰ mit einer Reduzierung der IK-Elemente um 13%.

Eine denkbare Anwendung der Filterfunktion könnte darin bestehen, dass bei sehr rechenzeitaufwendigen Optimierungsmethoden, wie z. B. Simulated Annealing, durch die Wahl eines geeigneten Abschneidewertes mit tolerabler Dosisungenauigkeit die Rechenzeit wesentlich reduziert werden kann, ohne dass dabei gleichzeitig der Konvergenzfehler, der bei der inversen Planung aus Dosisberechnungsungenauigkeiten resultiert, wesentlich erhöht wird.

4.2 Physikalische Zielfunktionen und deterministische Optimierung

Die Optimierungen in den folgenden Kapitel wurden ausschließlich mit deterministischen Methoden durchgeführt. Die formulierten Zielfunktionen reduzieren sich dabei auf Dosisbeschreibungen. Die Voxelgröße wurde mit $0.512 \times 0.5 \times 0.512 \text{ cm}^3$ gewählt und die Bixelgröße war mit $1.0 \times 1.0 \text{ cm}^2$ an den MLC eines Beschleuniger PRIMUS (Siemens) angepasst.

4.2.1 IMCO++ Optimierung

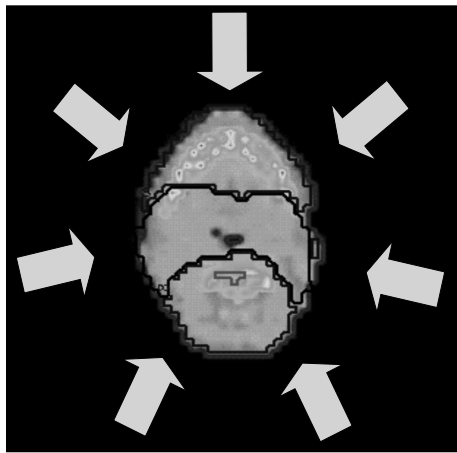


Abbildung 4.28: Einstrahlrichtungen des 7-Felder HNO-Plans.

In diesem Kapitel wird aufgezeigt, inwieweit die *IMCO*₊₊-Methode in der inversen Bestrahlungsplanung anwendbar ist. Dies soll anhand zweier Optimierungen eines 7 Felder HNO-Plans aufgezeigt werden. Die 7 koplanaren Einstrahlrichtungen, die in Abbildung 4.28 dargestellt sind, sind äquidistant mit Gantrywinkel von 0° , 51.4° , 102.9° , 154.3° , 205.7° , 257.1° und 308.6° um den Patienten verteilt.

Bei der ersten Optimierung wurde neben dem PTV mit dem Rückenmark nur ein Risikoorgan in der Zielfunktion definiert. Wie bereits erwähnt, wurde darüberhinaus im Normalgewebe mit dem UT-Margin ein Randbereich, der das PTV umschließt, als zusätzliches VOI hinzugezogen. Das Zielvolumen sollte eine Dosis zwischen 95% und 100% der Referenzdosis, die mit 66.6 Gy festgelegt wurde, erhalten. Für das Rückenmark wurde als DV-Constraint gefordert, dass 3% des Rückenmarksvolumens eine Dosis über 75% der Referenzdosis erhalten durften. Im UT-Margin durften 20% des Volumens mit einer höheren Dosis als 85% der Referenzdosis belastet werden. Die Gewichtungsfaktoren für das PTV und das Rückenmark lagen jeweils bei 1. Das UT-Margin erhielt hingegen einen geringeren Gewichtungsfaktor von nur 0.4.

Nach 20 Optimierungsschritten wurde die $IMCO_{++}$ -Searchengine abgebrochen. Die gesamte Rechenzeit betrug 1 Minute und 41 Sekunden inklusive 30 Sekunden für das Einlesen der abgespeicherten Inversen Kernel. Abbildung 4.29 zeigt das Ergebnis der optimierten Dosisverteilung anhand der DVHs der VOIs.

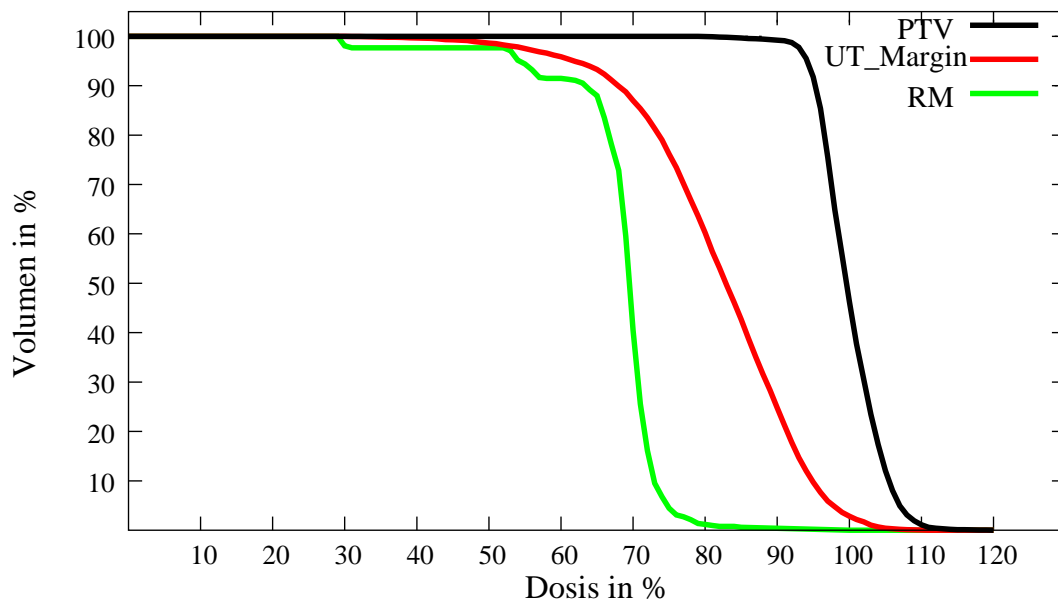


Abbildung 4.29: DVH der $IMCO_{++}$ -Optimierung eines 7-Felder HNO-Patienten mit den VOIs: PTV, UT-Margin und Rückenmark.

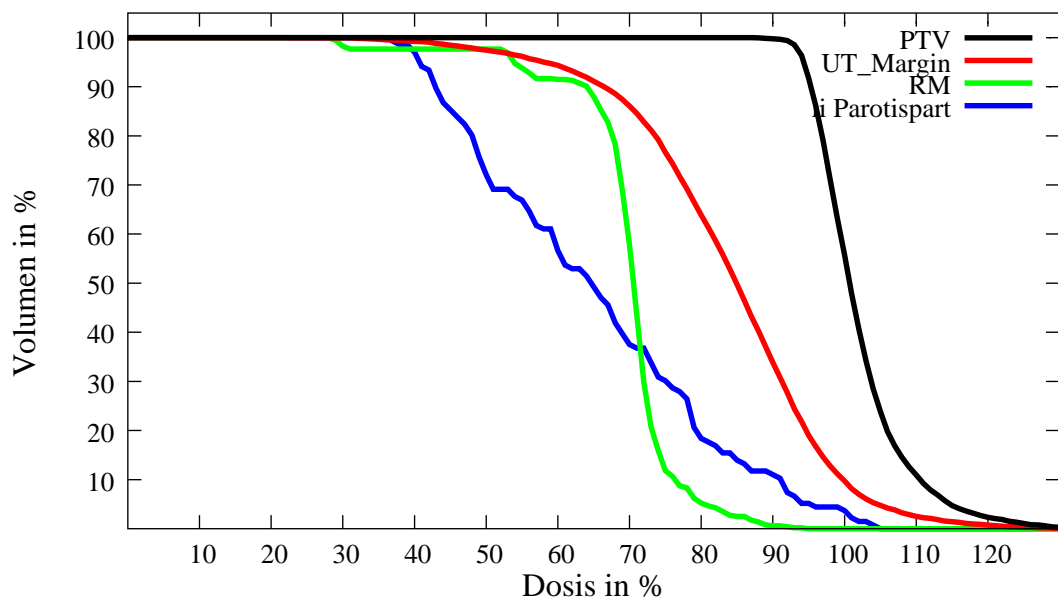


Abbildung 4.30: DVH der $IMCO_{++}$ -Optimierung eines 7-Felder HNO-Patienten mit den VOIs: PTV, UT-Margin, Rückenmark und linke Parotis.

Die Zielkriterien für das PTV werden recht gut erfüllt. So erhält man eine Unterdosierung von nur 7% des Zielvolumens, die unterhalb der geforderten 95% liegen. Allerdings werden

99% des PTV-Volumens mit einer Minstdosis von 90% versehen und nur 4% erhalten eine Dosis von über 107%. Die Rückenmarksbelastung mit 4% über einer Dosis von 75% ist ebenfalls gut erfüllt. Das DVH des wesentlich geringer gewichteten UT-Margin weist mit etwas über 40% der Referenzdosis in 85% des Volumens einen noch akzeptablen Verlauf auf.

Im zweiten Beispiel wurden die Zielkriterien übernommen, aber mit der linken Parotis ein weiteres Risikoorgan definiert, das zu 30% von mehr als 43% der Referenzdosis belastet werden durfte. Abbildung 4.30 zeigt die DVHs des besten Plans, der durch Variation der Gewichtungsfaktoren erhalten wurde. Mit dem zusätzlichen zweiten Risikoorgan ist die $IMCO_{++}$ -Searchengine nicht mehr in der Lage, eine klinisch relevante Dosisverteilung zu erzielen. So erhalten einerseits 97% des PTV-Volumens eine Dosis von 95%, jedoch muss eine Überdosierung der geforderten 107% von mehr als 15% des Volumens damit in Kauf genommen werden. Zudem erhalten über 12% des Rückenmark die Grenzdosis von 75% und mehr als 90% des Volumens der linken Parotis eine Dosis über 43%. Das weitaus schwerwiegendere Resultat der nicht erfüllten Zielkriterien der Risikoorgane zeigt die limitierte Anwendung der $IMCO_{++}$ -Methode für einfachere Fälle mit nicht mehr als einem Risikoorgan auf.

4.2.2 Überprüfung der Näherungen bei der Berechnung des Gradienten der physikalischen Zielfunktion

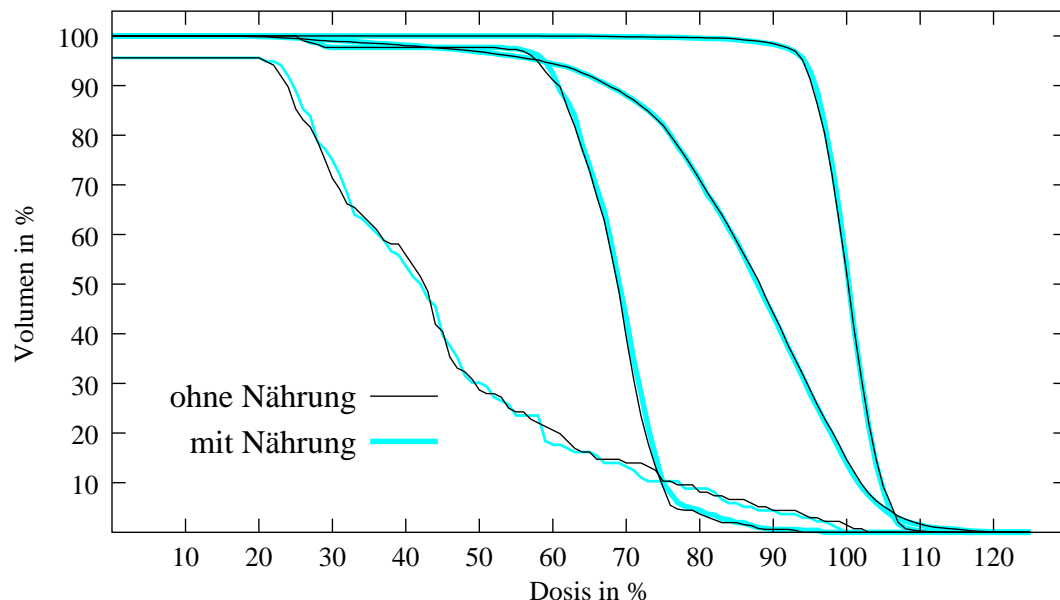


Abbildung 4.31: Vergleich der DVHs eines 7-Felderplans mit und ohne Verwendung der Näherung (siehe Gl. 3.92). Bei der Berechnung der Zielfunktion wurde $\sigma = 1000$ gesetzt.

Die in Kapitel 3.4.1.3 eingeführte Näherung (siehe Gleichung 3.92) bei der Berechnung des Gradienten der physikalischen Objective Funktion wird in diesem Kapitel untersucht. Dazu wird zunächst ein 7-Felderplan ohne Näherung bei der Gradientenbildung mit der L-BFGS-B-Methode optimiert und anschließend bei gleicher Formulierung der Zielfunktion mit der Gradienten-Näherung. Der Wert von σ wurde auf 1000 gesetzt. Die daraus resultierenden DVHs der VOIs sind in Abbildung 4.31 dargestellt.

Es sind geringe Abweichungen im Verlauf der DVHs der Risikoorgane feststellbar. In einer dritten Optimierung wurde $\sigma = 4000$ gewählt. Die resultierenden DVHs des PTVs zeigten dagegen keinerlei Differenzen zur Optimierung ohne Gradientennäherung. Mit $\sigma > 4000$ kann folglich die Berechnung des Gradienten rechenzeiteffizienter formuliert werden. Außerdem lässt sich die Umsetzung der Stufenfunktion bei der Abfrage der Zielfunktion im Programmcode auf eine einfache *if*-Abfrage reduzieren. Damit kann auf die rechenzeitintensivere Fehlerfunktionsberechnung verzichtet werden. Dies gilt sowohl für die Berechnung der Objective Function als auch für die Gradientenbildung.

4.2.3 Vergleich der physikalischen Optimierung mit Dosis-basierten- und DV-Constraints mittels Gradientenverfahren

Zur Untersuchung der Funktionsweise der inversen IKO-Planung mit den implementierten Gradientenverfahren mit physikalischen Zielkriterien wurde ein 5-Felderplan eines Tumors im HNO-Bereich optimiert. Die fünf koplanaren Einstrahlrichtungen waren mit den Gantrywinkeln 0° , 72° , 144° , 216° und 288° räumlich gleichverteilt. Neben dem PTV und dem UT-Margin wurden mit dem Rückenmark und der linken Parotis zwei Risikoorgane berücksichtigt. Das Volumen des PTVs betrug 683 cm^3 , das des UT-Margin 813 cm^3 . Das Rückenmarksvolumen im bestrahlten Bereich lag bei 68 cm^3 und das Parotisivolumen bei 18 cm^3 . Die verschiedenen Pläne unterscheiden sich ausschließlich in den Zielkriterien der OARs.

Plan	PTV		UT		Rückenmark				linke Parotis			
#	D_{min}	D_{max}	D	V	D_1	V_1	D_2	V_2	D_1	V_1	D_2	V_2
1	95%	107%	85%	20%	75%	0%	-	-	43%	30%	-	-
2	95%	107%	85%	20%	75%	3%	-	-	43%	30%	-	-
3	95%	107%	85%	20%	75%	3%	-	-	43%	30%	80%	0.1%
4	95%	107%	85%	20%	75%	0%	85%	0.3%	43%	30%	80%	0.1%

Tabelle 4.7: Physikalische Zielkriterien optimierter Pläne. Der Gewichtungsfaktor liegt für alle VOIs bei 1.0, nur der des UT-Margin ist auf 0.4 gesetzt worden.

Die Zielkriterien der vier Optimierungen sind in Tabelle 4.7 zu sehen. Mit dem Dosisminimum von 95% der Referenzdosis und dem Dosismaximum von 107% wurden die Dosis-basierten Constraints für das PTV in allen Fällen gleich gewählt. Ebenso waren die DV-Constraints für das UT-Margin, dass mit nicht mehr als 40% des Volumens eine höhere Dosis wie 80% erhalten durfte, in allen Zielfunktionen identisch. Für das Rückenmark wurde im Plan #1 mit dem Dosislimit von 75% eine Dosis-basierte Formulierung der OF gesetzt. In Plan #2 und #3 gestattete man, dass ein Rückenmarksvolumen von 3% eine Dosis, die über 75% liegt, erhalten durfte. In Plan #4 wurde neben diesem DV-Constraint mit der Beschränkung der Dosis von 85% auf nicht mehr als 0.3% des Volumens ein zweites Constraint definiert. Die linke Parotis sollte in Plan #1 und #2 mit einem DV-Constraint geschont werden. Dabei durften nicht mehr als 30% des Volumens eine höhere Dosis als 43% erhalten. Mit der Limitierung von nicht mehr als 0.1% des Parotisivolumens mit mehr als 80% der Referenzdosis wurde in Plan #3 und Plan #4 ein zusätzliches DV-Constraint formuliert.

Die Ergebnisse der optimierten Pläne sind anhand der DVHs des Zielvolumens, der kritischen Strukturen und des UT-Margins in Abbildung 4.32(a-d) dargestellt. Die PTV-Kurven weisen in allen Fällen einen akzeptablen Verlauf auf. So erhalten über 90% des

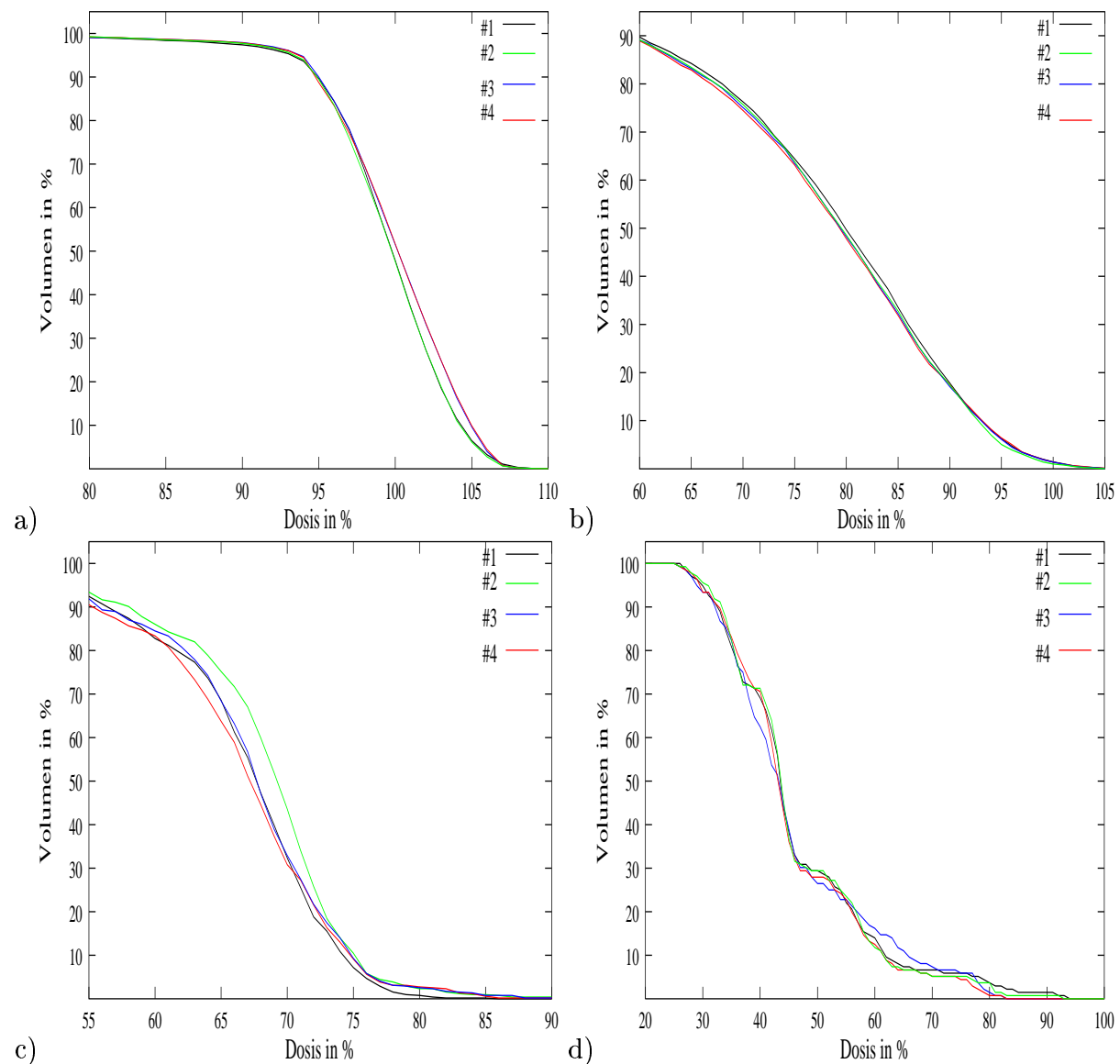


Abbildung 4.32: DVHs der VOIs (PTV (a), UT-Margin(b), Rückenmark (c) und linke Parotis (d)). Die entsprechenden Zielkriterien sind in Tabelle 4.7 aufgelistet.

Volumens eine Dosis über 95%, und das Dosismaximum im PTV liegt nicht über 107%. Im mit 0.4 gewichteten UT-Margin sind die Abweichungen der DVHs unwesentlich. Das Zielkriterium, die Dosis von über 85% auf 20% seines Volumens zu reduzieren, wird mit etwa 30% des UT-Marginvolumen in allen Plänen überschritten.

Anhand der DVHs des Rückenmarks und der linken Parotis kann die Funktionsweise der physikalischen Zielfunktion gut demonstriert werden. Im ersten Fall des Dosis-basierten-Constraints für das Rückenmark, das die strengste Einschränkung im Vergleich zu den Plänen #2-4 darstellt, ist zu sehen, dass dabei das Rückenmark eine geringere Belastung im Hochdosisbereich von über 75% der Referenzdosis erhält. Bezüglich der formulierten

Zielkriterien der Pläne #2-4 zeigen sich keine wesentlichen Unterschiede in den DVHs des Rückenmarks. Statt der erlaubten 3% des Volumens werden in allen drei Dosisverteilungen etwa 10% erreicht. Das zweite DV-Constraint in Plan #4 hat keinen Einfluss auf den DVH-Verlauf.

Vergleicht man die DVHs der linken Parotis, so sind zunächst sehr ähnliche Verläufe zu erkennen. In allen vier Plänen wird die Bedingung, dass nicht mehr als 30% des Volumens eine Dosis über 43% der Referenzdosis erhalten sollen, erfüllt. Betrachtet man jedoch die Dosisbereiche bei 80%, so ist festzustellen, dass das Planungssystem auf die zweite DV-Bedingung aus den Plänen #3 und #4 gut reagiert. Die Dosisbereiche mit mehr als 80% gehen hierbei gegen null, wohingegen in den Plänen mit nur einem Constraint die Maxiumsdosis in der linken Parotis erhöht ist.

4.2.4 Optimierung mit Hard Constraints

Der in IKO integrierte Gradientenalgorithmus FSQP ermöglicht die Formulierung einer Objective Funktion mit zusätzlichen Hard Constraints. Diese können sich wahlweise auf das PTV oder die OARs beziehen. Für einen 7-Felder HNO-Fall wurden zwei verschiedenen Zielfunktionen definiert. Zum einen wurde mit Hard Constraints eine Verletzung der Bedingungen für die Risikoorgane (Rückenmark und linke Parotis) nicht toleriert und im zweiten Fall wurden Hard Constraints für das PTV formuliert. Wie in Abbildung 4.33 dargestellt ist, hat der Optimierungsalgorithmus mit Hard Constraints Probleme, eine klinisch relevante Lösung zu finden.

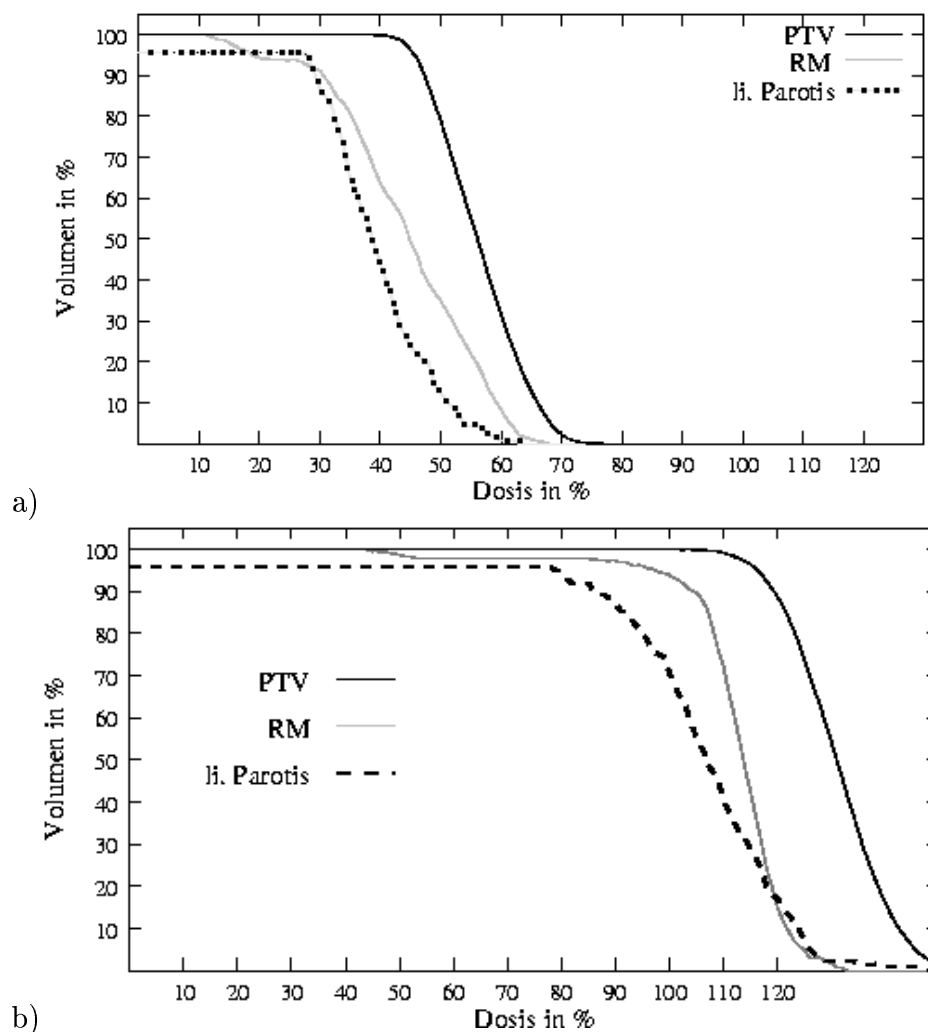


Abbildung 4.33: DVHs eines 7-Felder HNO-Falls mit Implementierung von Hard Constraints für a) OARs (Rückenmark und linke Parotis) und b) PTV.

Einerseits werden im ersten Fall (Abbildung 4.33a) die harten Bedingungen für die OARs nicht verletzt, andererseits ist aufgrund des strikten Einhaltens der OAR Constraints bei der Suchiterationen das System im Suchraum zu sehr eingeschränkt, so dass ein Auffinden

einer Lösung mit annehmbarer Dosisverteilung im PTV nicht möglich ist. Die Maximaldosis im PTV erreicht nicht einmal 80% der Referenzdosis. Im zweiten Fall erhält man für das Zielvolumen mit 100% des Volumens 95% der Referenzdosis aber ein Dosismaximum von etwa 150%. Die weichen Constraints der OARs finden allerdings keine Berücksichtigung bei der Gradientenoptimierung. Auch hier wird die Suche im Lösungsraum durch die Hard Constraints beschränkt. Selbst bei Optimierung mit verschiedenen Anfangskonfigurationen der Bixelgewichte konnte kein besseres Ergebnis erzielt werden.

4.2.5 Optimierung eines HNO-Falles

In diesem Kapitel werden vier verschiedene Pläne des HNO-Falles der vorherigen Kapitel, die mit IKO optimiert wurden, verglichen. Neben dem Zielvolumen, das sich über eine Länge von etwa 11 cm mit einem Volumen von 683 cm³ erstreckte und dem UT-Margin mit 813 cm³ bestanden die weiteren VOIs aus dem Rückenmark und der linken Parotis. Das Rückenmark besaß im Bereich der Einstrahlfelder ein Volumen von 68 cm³ und die linke Parotis ein Gesamtvolumen von 18 cm³. Die Pläne unterscheiden sich in der Anzahl der Felder (5 bzw. 7) und in der Festlegung der Bedingungen für des UT-Margin. Die Einstrahlrichtungen sind jeweils räumlich gleichverteilt. Die Gantrywinkel der 5-Felderpläne betrugen 0°, 72°, 144°, 216° und 288° und die der 7-Felder 0°, 51.4°, 102.9°, 154.3°, 205.7°, 257.1° und 308.6°. Die Optimierungsparameter der Pläne #1 bis #4 sind in Tabelle 4.8 aufgeführt. Die Optimierungsparameter für das PTV und die OARs sind in allen Plänen identisch. Die Constraints des UT-Margin werden jedoch verändert. Die Pläne #1 bis #4 wurden mit der FSQP Gradientenmethode optimiert.

Pl.	Fel-	PTV (%)		UT(%)			Rückenmark(%)				linke Parotis(%)			
#	der	D_{min}	D_{max}	D	V	p	D_1	V_1	D_2	V_2	D_1	V_1	D_2	V_2
1	5	95	107	85	20	40	75	3	85	0.3	43	30	80	0.1
2	7	95	107	85	20	40	75	3	85	0.3	43	30	80	0.1
3	5	95	107	70	20	70	75	3	85	0.3	43	30	80	0.1
4	7	95	107	70	20	70	75	3	85	0.3	43	30	80	0.1

Tabelle 4.8: Physikalische Zielkriterien optimierter Pläne eines HNO-Falles. Die Gewichtungsfaktoren p aller VOI mit Ausnahme des UT-Margin waren auf 100 gesetzt.

Die Inverse Kernel Berechnung und die IKO-Optimierung wurde auf einem PC mit einem Intel Pentium 4 Prozessor (CPU 2.8 GHz, Arbeitsspeicher 1 GByte) durchgeführt. Die Berechnung der IKs betrug 45 Minuten für den 5-Felderplan bzw. 62 Minuten für den 7-Felderplan bei einem statistischen Fehler der MC-Simulation von 1.3%. Die IK-Datei hatte eine Speichergröße von 170 MByte für die 5-Felderberechnung bzw. 240 MByte für die 7-Felderberechnung. Die Rechenzeit der mit FSQP erfolgten Optimierung betrug ca. 30 Minuten für den 5-Felderplan bzw. ca. 45 Minuten für den 7-Felderplan.

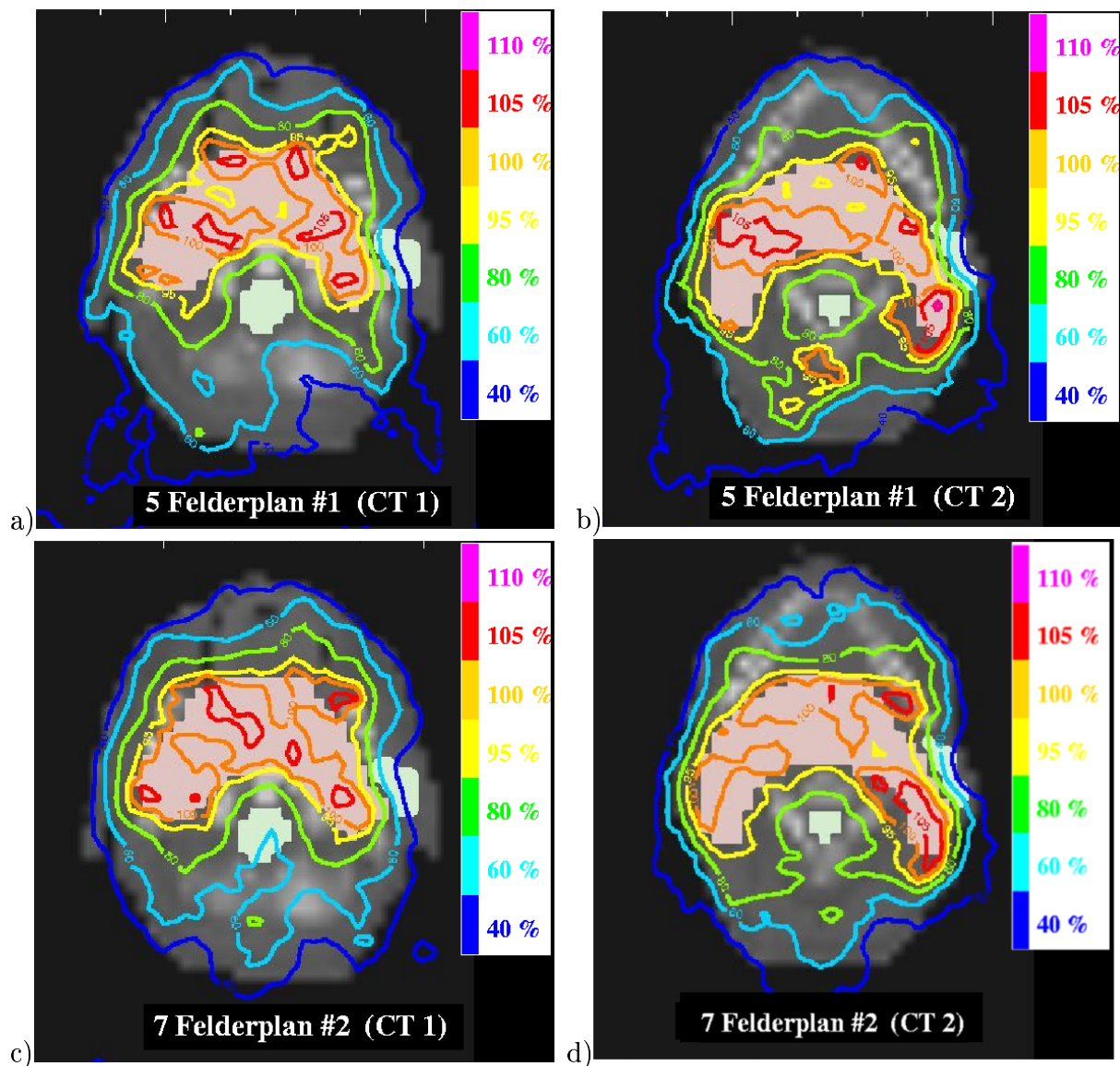


Abbildung 4.34: Dosisverteilung zweier transversaler Schichten von Plan #1 (a) und (b) mit 5 Feldern und Plan #2 (c) und (d) mit 7 Feldern.

In den Abbildungen 4.34 und 4.35 sind die Dosisverteilungen zweier ausgewählter transversaler Schichten der Pläne #1 bis #4 dargestellt. Die DVHs des PTVs und des UTs sind in Abbildung 4.36 dargestellt und die DVHs der OARs in Abbildung 4.37. In allen Plänen zeigen die DVHs im PTV einen zufriedenstellenden Verlauf. So erhalten mindestens 95% des Volumens eine Dosis über 90% der Referenzdosis und nur wenige Voxel-elemente werden mit einer Dosis über 107% bestrahlt. Das Zielkriterium für das Rückenmark, nicht mehr als 3% des Volumens mit einer höheren Dosis als 75% zu bestrahlen, wurde in den 5-Felderplänen mit einer Belastung von maximal 8% und in den 7-Felderplänen mit 5% geringfügig überschritten. Das Einhalten der maximalen Dosis von 85% wurde hingegen in allen Plänen erfüllt.

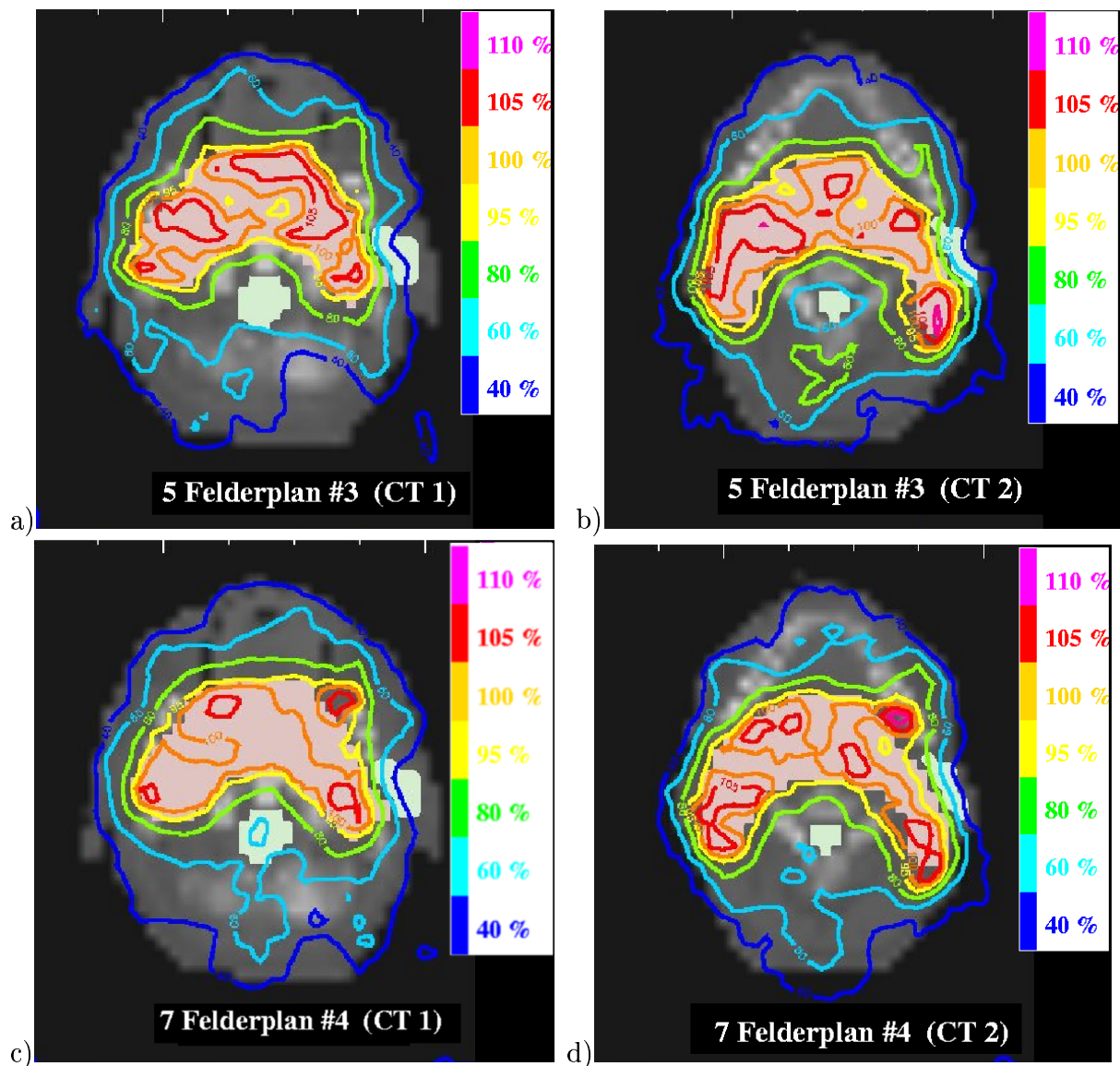


Abbildung 4.35: Dosisverteilung zweier transversaler Schichten von Plan #3 (a) und (b) mit 5 Feldern und Plan #4 (c) und (d) mit 7 Feldern.

Beim zweiten Risikoorgan, der linken Parotis, konnte kein Plan die Zielkriterien exakt erreichen. Allerdings wurden die Constraints nur unwesentlich verletzt. So muss in fast allen Plänen ein Dosismaximum von 82% hingenommen werden. Statt 30% des Parotivolumens, welches eine Dosis von 43% erhalten sollte, lag das Volumen bei 45-47%. Für alle Pläne zeigt sich hingegen, dass nicht mehr als 30% des Parotivolumens mit einer höheren Dosis wie 45% der Referenzdosis belastet werden.

Vergleicht man den PTV-Verlauf der Pläne, so sind nur kleine Unterschiede feststellbar. Dies gilt insbesondere beim Vergleich der 5- und 7-Felderpläne. Das Dosismaximum liegt im Mittel bei unter 107%. Mindestens 95% des PTVs, wie im Plan #3, bzw. 98% in den restlichen Plänen erhalten eine Mindestdosis von 90%. Der Anteil des PTVs mit einer

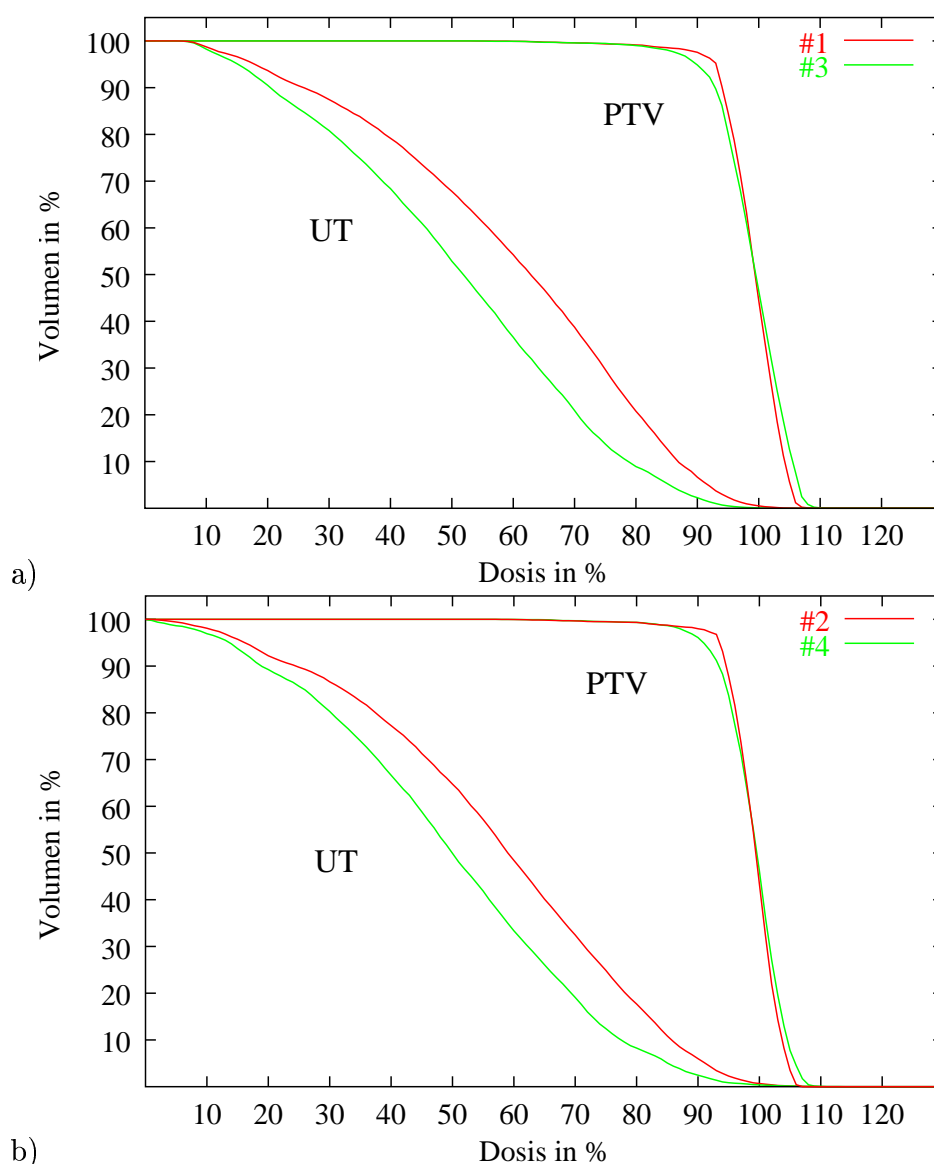


Abbildung 4.36: DVHs von PTV und UT der Pläne #1-#4 (siehe Tabelle 4.8).

Dosis von 95% variiert wiederum stärker. So wird im Plan #3 der kleinste Wert mit 78% erreicht.

Die Dosisverteilungen der linken Parotis zeigten sehr geringe Abweichungen. Die stärksten Unterschiede sind beim Rückenmark und im UT zu sehen. Dies liegt vor allem an der Lage der OARs. Aufgrund der Lage des Rückenmarks zum UT-Margin haben die schärferen Constraints des UT-Margins in Plan #3 und #4 einen wesentlich größeren Einfluss auf die Dosisverteilung des zentralliegenden Rückenmarks im Vergleich zur linken Parotis. So konnte im Rückenmark besonders im Dosisbereich zwischen 45% und 70% das Rückenmarksvolumen reduziert werden.

Der direkte Vergleich der DVHs des 5-Felderplans #3 mit dem 7-Felderplan #4, die

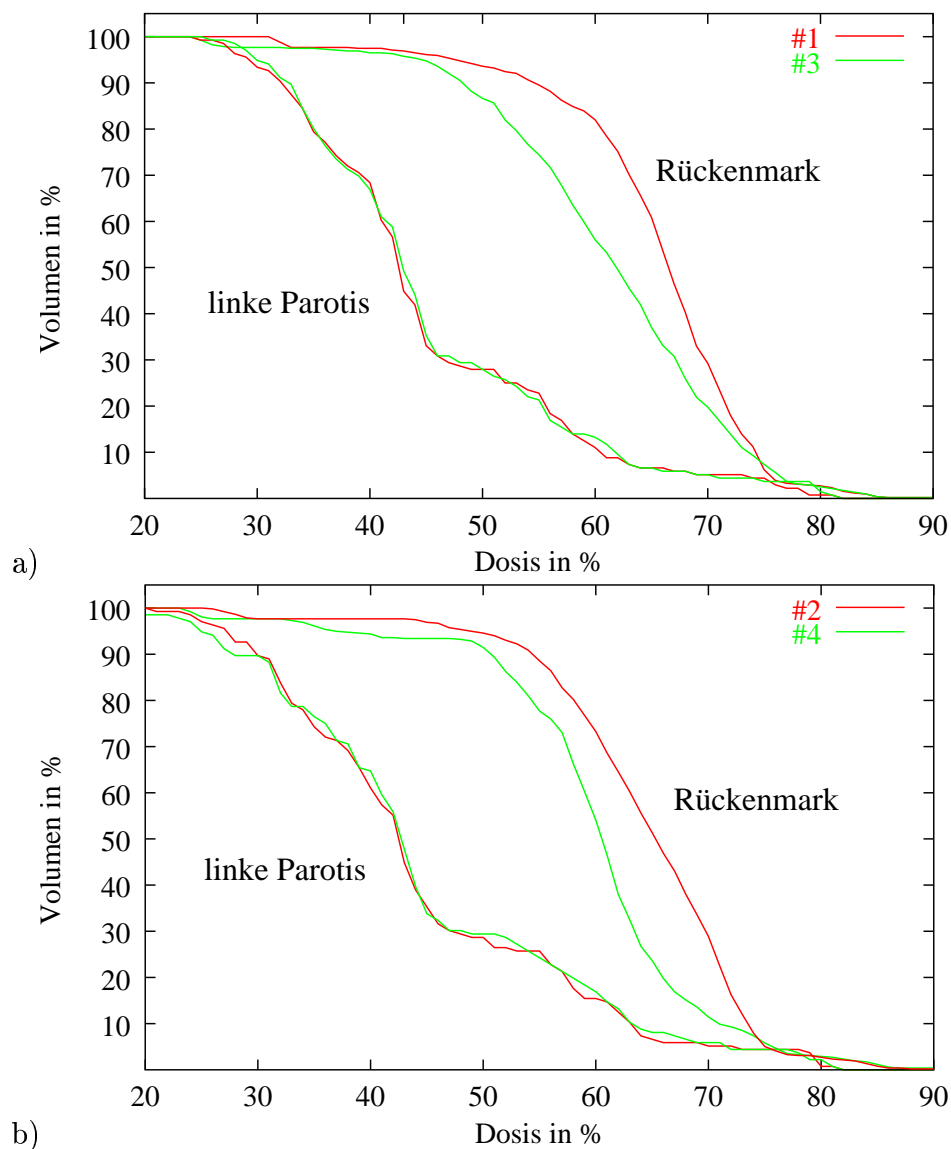


Abbildung 4.37: DVHs der OARs (Rückenmark und linke Parotis) der Pläne #1-#4 (siehe Tabelle 4.8).

mit gleiche Zielkriterien erstellt wurden, ist in Abbildung 4.38 dargestellt. Die Unterschiede sind sehr gering und zeigen nur eine homogenere Dosisverteilung im PTV des 7-Felderplans, die sich in einer etwas höheren Minimaldosis äußert, und im UT, das erwartungsgemäß im Plan mit der höheren Felderanzahl eine kleinere Gesamtdosis erhält. Zudem wird das Rückenmark mit einer niedrigeren Gesamtdosis weniger belastet.

Zur Bewertung der Pläne wurde neben dem DVH-Vergleich ausgewählte, transversale Schichten herangezogen, die sehr hohe Dosisareale außerhalb des PTVs enthalten. So sind in Abbildung 4.34(a) und (b) zwei Dosisverteilungen des Plans #1 dargestellt. Hier zeigen sich Hot Spots im UT mit über 100%, die im DVH aufgrund des sehr kleinen Volumens nicht auffallen. In der Schicht in Abbildung 4.34(b) befindet sich hinter dem Rückenmark

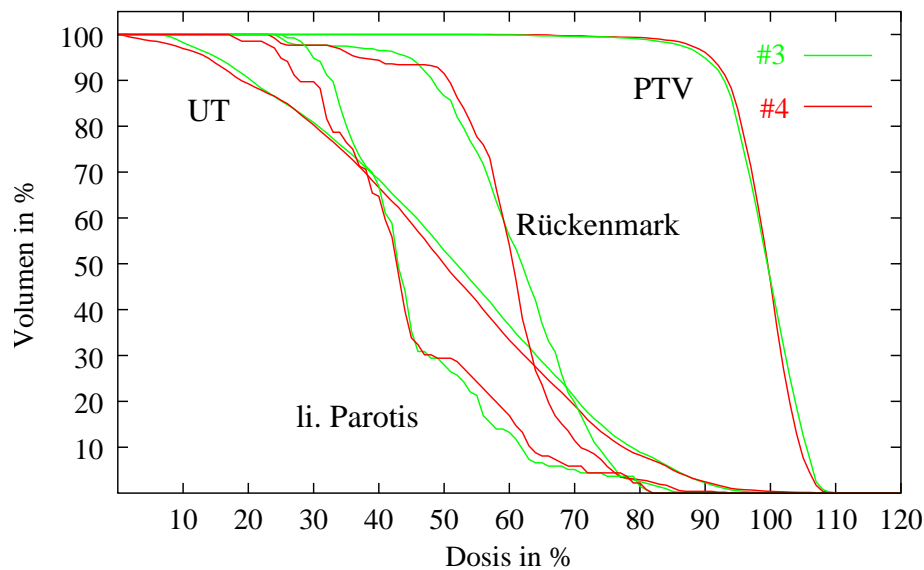


Abbildung 4.38: DVH-Vergleich des 5-Felderplans (#3) und 7-Felderplans (#4) mit identischer Zielfunktion (siehe Tabelle 4.8).

eine heiße Dosisinsel mit 100% und eine ringförmige Isodose mit 95% der Referenzdosis legt sich um das Rückenmark.

Die Dosisverteilungen dieser zwei Schichten mit den gleichen Constraints, aber den 7 Einstrahlrichtungen von Plan #2 sind in Abbildung 4.35(c) und (d) zu sehen. Auch hier zeigen sich Dosisbereiche im UT mit einer Dosis bis zu 105%. Auffällig ist, dass gerade bei den 7-Felderplänen oberhalb der Parotis Hot Spots auftreten, die in den 5-Felderplänen nicht entstehen. Durch die zusätzlichen Felder im Vergleich zum 5-Felderplan #1 werden die Ringstrukturen im Bereich des Rückenmarks aufgebrochen.

Eine weitere Verbesserung der Dosisverteilung erzielt man mit der Verschärfung der UT-Margin-Constraints, wie sie im Plan #3 und #4 erfolgten. Die Hot Spots nehmen bezüglich ihrer Ausdehnung und Maximaldosen wesentlich ab. Zudem reduziert sich die Dosis im UT auf Dosen von teilweise 80% auf 50% und der Dosisgradient im Übergang vom PTV-UT wird wesentlich steiler. Die 80% Isodose zieht sich enger um das PTV zusammen. Das PTV wird konformer von der 95%-Isodose umschlossen. Dies verdeutlicht insbesondere die in Abbildung 4.35(d) dargestellte Dosisverteilung des 7-Felderplans #4. Andererseits sind geringe Einbrüche der 95%-Isodose im PTV zu erkennen. Die in den Plänen #1 und #2 erzeugte Ringstruktur um das Rückenmark verschwindet im 7-Felderplan #4 vollständig.

Die Ergebnisse der Optimierung mit der Beschränkung des Normalgewebes auf den UT-Margin verdeutlichen, dass aus der Voxelreduzierung bei entsprechender Wahl der Constraints des UT-Margins unerwünschte Nebeneffekte auf die Dosisverteilung wie z. B. Hot Spots im gesamten Normalgewebe unterbunden werden.

4.3 EUD-basierte Zielfunktionen und Simulated Annealing

In IKO wurden verschiedene Zielfunktionen implementiert, die auf dem EUD-Konzept basieren oder die das PTV nach physikalischen Kriterien optimieren und die OARs mit biologischen Kriterien bewerten. Die bereits in Kapitel 3.3.2 aufgezählten Zielfunktionen #1 bis #4 lauten folgendermaßen:

$$F_{\#1} = \frac{1}{1 + \left(\frac{EUD_0}{EUD}\right)^{n^{PTV}}} \prod_j \frac{1}{1 + \left(\frac{EUD_j}{EUD_0^j}\right)^{n_j^{OAR}}}, \quad (4.2)$$

$$F_{\#2} = p^{PTV} \frac{EUD_0^{PTV}}{EUD^{PTV}} + \sum_i p_i^{OAR} \frac{EUD^{OAR}}{EUD_0^{OAR}}, \quad (4.3)$$

$$F_{\#3} = \left(\frac{EUD_0^{PTV} - EUD^{PTV}}{D_{ref}} + 1 \right)^{n^{PTV}} + \sum_i \left(\frac{EUD^{OAR} - EUD_0^{OAR}}{D_{ref}} + 1 \right)^{n^{OAR}} \quad (4.4)$$

und

$$\begin{aligned} F_{\#4} = & \frac{p^{PTV}}{N^{PTV}} \left[\sum_{i=1}^{N^{PTV}} (D_i - D_0^{PTV})^2 \Theta(D_{min} - D_i) \right. \\ & + \sum_{i=1}^{N^{PTV}} (D_i - D_0^{PTV})^2 \Theta(D_i - D_{max}) \left. \right] \\ & + \sum_i p_i^{OAR} \frac{EUD^{OAR}}{EUD_0^{OAR}}. \end{aligned} \quad (4.5)$$

Anhand eines HNO-Falles wurde die Funktionsweise von Simulated Annealing und der implementierten Zielfunktionen zur inversen Planung untersucht. Die Voxelgröße betrug $0.512 \times 0.5 \times 0.52 \text{ cm}^2$. Es wurden fünf koplanare Bestrahlungsrichtungen gewählt, die räumlich gleichverteilt waren (0° , 72° , 144° , 216° und 288°). Die Risikoorgane bestanden aus dem Rückenmark und der linken Parotis.

Die Objective Functions #1 bis #3 enthielten neben der Zielfunktion des PTVs, die ausschließlich eine Unterdosierung unterbinden soll, ein sogenanntes „virtuelles“ Risikoorgan PTV^* , das als obere Dosissschranke für das Zielvolumen dienen soll. Ohne die Definition

des „virtuellen“ Risikoorgans PTV^* würde der Optimierungsalgorithmus dazu tendieren, unbeschränkt hohe Dosen im PTV zuzulassen, denn aufgrund der EUD-Definition könnten damit mögliche Unterdosierungen im PTV ausgeglichen werden.

In Kapitel 3.4.2 wurde bereits der Ablauf von Simulated Annealing dargelegt. Nach der Initialisierung einer zufälligen Ausgangskonfiguration der Bixelgewichte w_j wird im ersten Schritt eine Starttemperatur bestimmt.

Anschließend beginnt die stochastische Suche nach neuen Konfigurationen. Es stellte sich dabei heraus, dass das System von der Wahl des Bixels j , dessen Bixelgewicht w_j verändert werden sollte, unabhängig ist. So wurden in einem Optimierungsdurchlauf die Bixelgewichte in der Reihenfolge der abgespeicherten Bixelnummerierung geändert und in einem weiteren Durchlauf die Bixel per Zufallsgenerator ausgewählt. Dies ist allerdings mit einem größeren Rechenaufwand verbunden, da im Vergleich zur reihenweisen Bixelauswahl neben dem Bixelgewicht eine zusätzliche Zufallszahl generiert werden muss, die festlegt, welches Bixelgewicht verändert werden soll. Verschiedene Simulated Annealing-Durchläufe beider Sampling-Methoden zeigten hinsichtlich der Resultate keine Unterschiede, so dass aufgrund der Rechenzeiterparnis die erste Methode mit der reihenweisen Bixelauswahl verwendet wurde. Das exponentielle Akühlverfahren erwies sich als die am besten geeignete Methode.

In Abbildung 4.39 sind die wichtigsten Kontrollparameter der Simulated Annealing Methode anhand einer Optimierung mit der Zielfunktion $F\#4$ dargestellt. In Abbildung 4.39 a) ist das Abkühlverfahren zu sehen. In Abbildung 4.39 b) sind die gemittelten Zielfunktionswerte, die einer Art Energie des Systems entsprechen, gegen die Temperatur T des Systems aufgetragen. Abbildung 4.39 c) bzw. d) zeigen die Energievarianz bzw. die Akzeptanzrate pro Temperatur T , die dem Anteil der angenommenen gewürfelten Bixelgewichte entspricht. In Abbildung 4.39e) und f) sind schließlich der PTV-Anteil des Objective Function Wertes und die EUD der Risikorgane (Rückenmark und linke Parotis) sowie der EUD-Wert des „virtuellen“ Risikoorgans dargestellt.

Im Energieverlauf des Systems und der Aufteilung der Energie in die einzelnen Beiträge wird die prinzipielle Funktionsweise von Simulated Annealing verdeutlicht. So ist das System bei hohen Temperaturen in der Lage schlechtere Konfigurationen anzunehmen, was sich im Anstieg der Energie äußert. Die Akzeptanzrate zeigt einen für Simulated Annealing typischen Verlauf. Beginnend mit einer Akzeptanzrate pro Temperatur von 70% fällt sie stetig auf Werte unter 5%. Betrachtet man die Akzeptanzrate in Abbildung 4.39 d) so erkennt man einen der Energie ähnlichen Verlauf. Für hohe Temperaturen liegt die Akzeptanzrate bei 0.75. Bei weiteren Optimierungsdurchläufen, die eine höhere Starttemperatur besaßen, zeigte sich, dass die Akzeptanzrate für sehr hohe Temperaturen gegen den Grenzwert 1 strebt. In diesem Bereich wird also jeder Move ausgeführt, nahezu unabhängig wie stark das Ergebniss verbessert oder verschlechtert wird. Im gesamten Temperaturbereich fällt die Akzeptanzrate streng monoton mit sinkender Temperatur ab. Die Übergangswahrscheinlichkeit

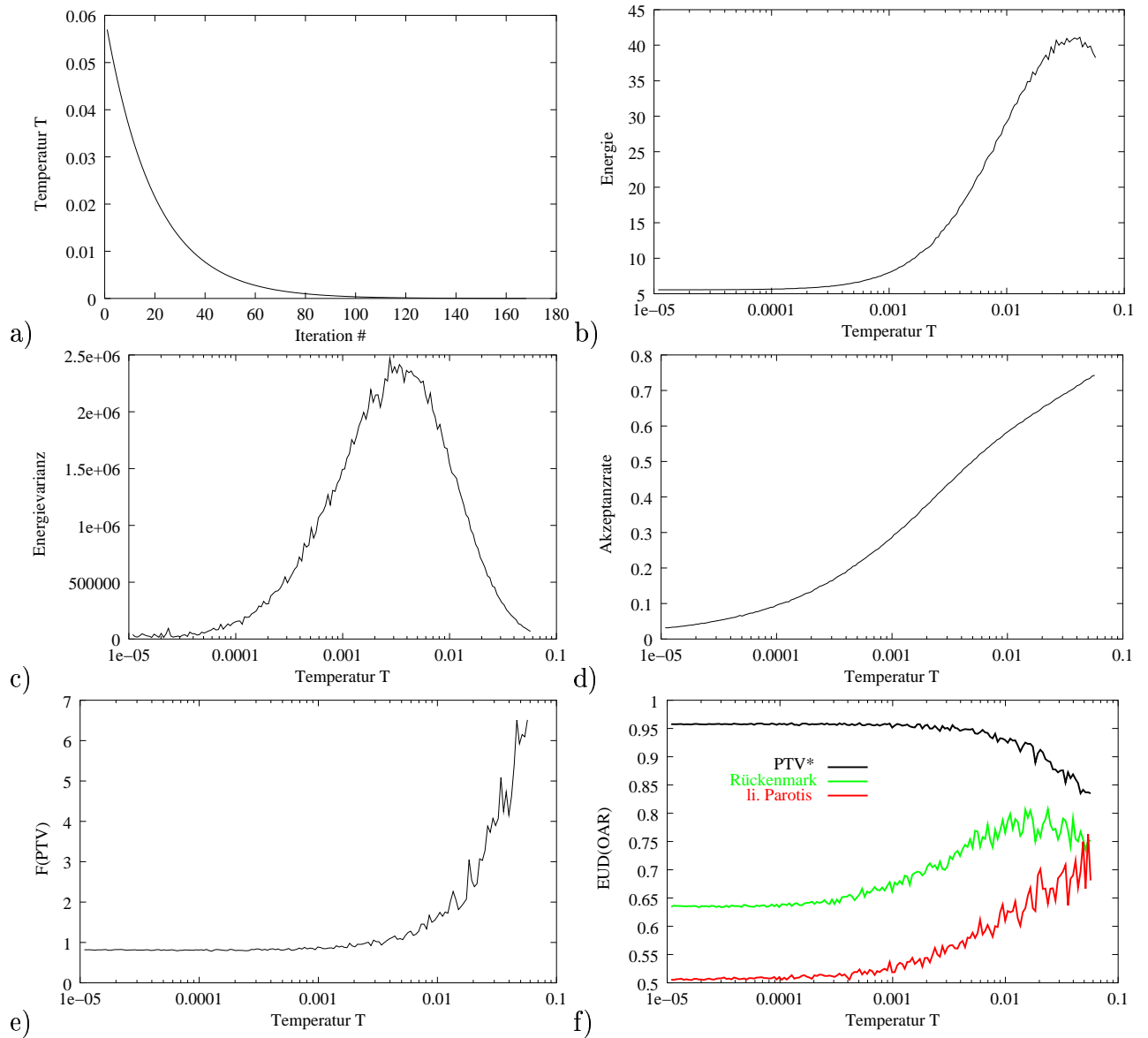


Abbildung 4.39: Verlauf der Kontrollparameter (Temperatur(a), Energie(b), Varianz der Energie (c), Akzeptanzrate (d), PTV-Anteil der Energie bzw. OF (e) und EUD der OARs und PTV* (f)) aufgetragen gegen die Iterationsschritt- nummer (a) bzw. gegen die Temperatur (a-f).

$$p(\sigma \rightarrow \tau) = \begin{cases} 1 & \text{falls } \Delta E < 0 \\ \exp(-\frac{\Delta E}{T}) & \text{sonst} \end{cases} \quad (4.6)$$

gewinnt immer mehr an Bedeutung und macht Verschlechterungen zunehmend unwahrscheinlicher. Untersucht man die Veränderungen der Energie bzw. der OF in Abbildung 4.39 b) bzw. der einzelnen Energiebeiträge in Form der EUDs der OARs und des PTV-Anteils der Zielfunktion in Abbildung 4.39 e) und f), so stellt man fest, dass deren Werte

unterhalb einer Temperatur von $T = 0.0003$ gegen einen Grenzwert konvergieren und sich kaum noch ändern. Die Akzeptanzrate ist mit 0.1 bis 0.2 noch relativ hoch. Bei den Moves muss es sich demnach ausnahmslos um solche mit $\Delta E = 0$ handeln. Das System durchläuft einen relativ großen Teil des Phasenraums, in dem die Energie konstant ist. Der Lösungsraum ist demzufolge sehr hoch entartet.

Die Varianz der Energie gibt die Energieschwankungen innerhalb der Iterationen an. Für Simulated Annealing stellt die Varianzkurve aus Abbildung 4.39 einen wünschenswerten Verlauf dar, denn Erfahrungswerte bei der Lösung komplizierter Optimierungsprobleme mit Simulated Annealing zeigen, dass in Systemen, bei denen ein ähnlicher Varianzverlauf auftritt, das globale Minimum bzw. Maximum gefunden werden kann [121]. Da stochastische Optimierungen sehr rechenzeitintensiv sind, wird bei der Anwendung wie z. B. im Fall von Simulated Annealing darauf geachtet, wie die Rechenzeit bzw. die Anzahl der Moves pro Temperaturschritt verteilt werden soll, um ein möglichst gutes Ergebnis zu erreichen. So macht es wenig Sinn, bei hohen Temperaturen unnötige Rechenzeit in Form von Moves pro Temperatur in das System zu investieren. Deshalb wurden vor allem im Bereich hoher Temperaturen die Gewichte w_j jedes Bixels pro Temperaturschritt nur ca. 20 bis 50 mal gewürfelt. Dagegen wurde die Anzahl der Moves pro Bixelgewicht im Bereich des Peaks der Energievarianz um das 40- bis 50-fache auf bis zu 2500 Iterationen erhöht. Im Bereich, wo die Energie sich nur noch unwesentlich ändert bzw. konstant blieb, konnte die Anzahl der Moves wieder reduziert werden.

Die Voxelgröße wurde mit $0.512 \times 0.5 \times 0.512 \text{ cm}^3$ gewählt und die Bixelgröße mit $1.0 \times 1.0 \text{ cm}^2$. Die fünf koplanaren Einstrahlrichtungen waren mit den Gantrywinkeln 0° , 72° , 144° , 216° und 288° räumlich gleichverteilt. Das Volumen des PTVs betrug 683 cm^3 , das des Rückenmarks im bestrahlten Bereich 68 cm^3 . Das Parotivolumen lag bei 18 cm^3 .

Die Rechenzeiten einer Simulated Annealing Optimierung hängen von sehr vielen unterschiedlichen Faktoren ab, wie die Anzahl der Bestrahlungsfelder, Wahl des Temperaturbereichs, Anzahl der Moves pro Bixel, Anzahl der VOIs und ihrer Voxellemente, Komplexität der formulierten Zielfunktion und Genauigkeit der berechneten IKs. Dementsprechend variierten die Berechnungszeiten der Simulated Annealing Läufe von 8 Stunden bis zu 30 Stunden.

4.3.1 Ergebnisse mit Zielfunktion F#1

Im ersten Fall wurde die Referenzdosis für das Zielvolumen mit 74 Gy gewählt. Die entsprechenden Optimierungsparameter für die Zielfunktion F#1 (Gl. 4.2) sind in Tabelle 4.9 aufgeführt. Der Verlauf der Kontrollparameter ist in Abbildung 4.41 dargestellt. Abbildung 4.40 zeigt das Ergebnis der Optimierung anhand der DVHs der VOIs.

Aufgrund der hohen Referenzdosis von 74 Gy bei nur 5 Einstrahlrichtungen ist es nicht überraschend, dass zum einen das Zielvolumen eine sehr inhomogene Dosisverteilung auf-

	PTV	PTV*	Rückenmark	linke Parotis
EUD ₀ (%)	95	107	57.5	40.1
a	-8	4.6	7.4	5
n	-10	6	5	5

Tabelle 4.9: EUD-basierte Optimierungsparameter für das Zielvolumen und die OAR. *PTV** wird als ein zusätzliches OAR betrachtet. *a* ist der tumor- bzw. normalgewebespezifische Parameter zur Berechnung der EUD. Die Größen *a* und *n* sind ohne Einheit, EUD₀ ist prozentual angegeben. 100% entsprechen der Referenzdosis, die in diesem Fall 74 Gy beträgt.

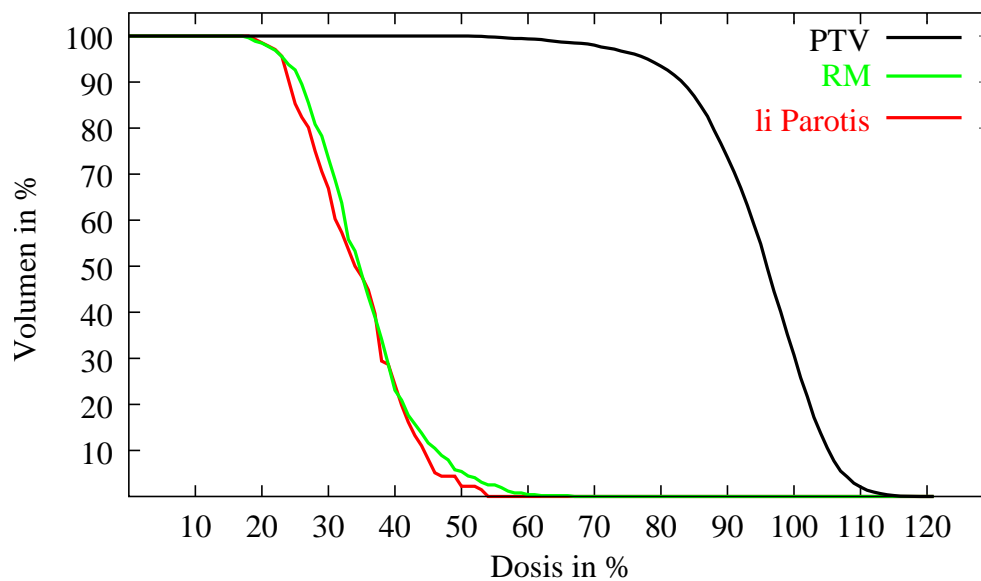


Abbildung 4.40: DVH eines 5-Felder HNO-Falles. Optimiert mit Simulated Annealing und der OF F#1 mit $D_{ref}=74$ Gy.

weist und zum anderen nur 60% des PTVs eine Dosis über 90% der Referenzdosis erhalten. Das PTV erreichte eine EUD von 87.1%. Demgegenüber wurden die kritischen Organe, Rückenmark bzw. linke Parotis, mit einer EUD von 41.8% bzw. 37.9% entsprechend der Vorgaben von 57.6% bzw. 40.1% gut geschont.

Viel erstaunlicher ist jedoch der Optimierungsverlauf (siehe Abbildung 4.41). So zeigten die Kontrollparameter im Vergleich der OFs F#1 und F#4 in Abbildung 4.39 einen großen Energiesprung bei einer hohen Systemtemperatur. Die Zielfunktion F#1 ist so definiert, dass bei der Optimierung ein Energiemaximum gesucht wurde. Die Akzeptanzrate fiel schlagartig von über 90% auf 40% ab. Betrachtet man die EUDs der VOI in Abbildung 4.41e) und f), so ist festzustellen, dass nach der sprunghaftigen Verbesserung ihrer Werte sich im Laufe der Optimierung nur noch wenig veränderte. Eine mögliche Erklärung dieses untypischen Verhaltens des Systems könnte sein, dass der Lösungsraum bzw. die Energielandschaft eine sogenannte Golfplatzstruktur aufweist. Diese besteht aus wenigen

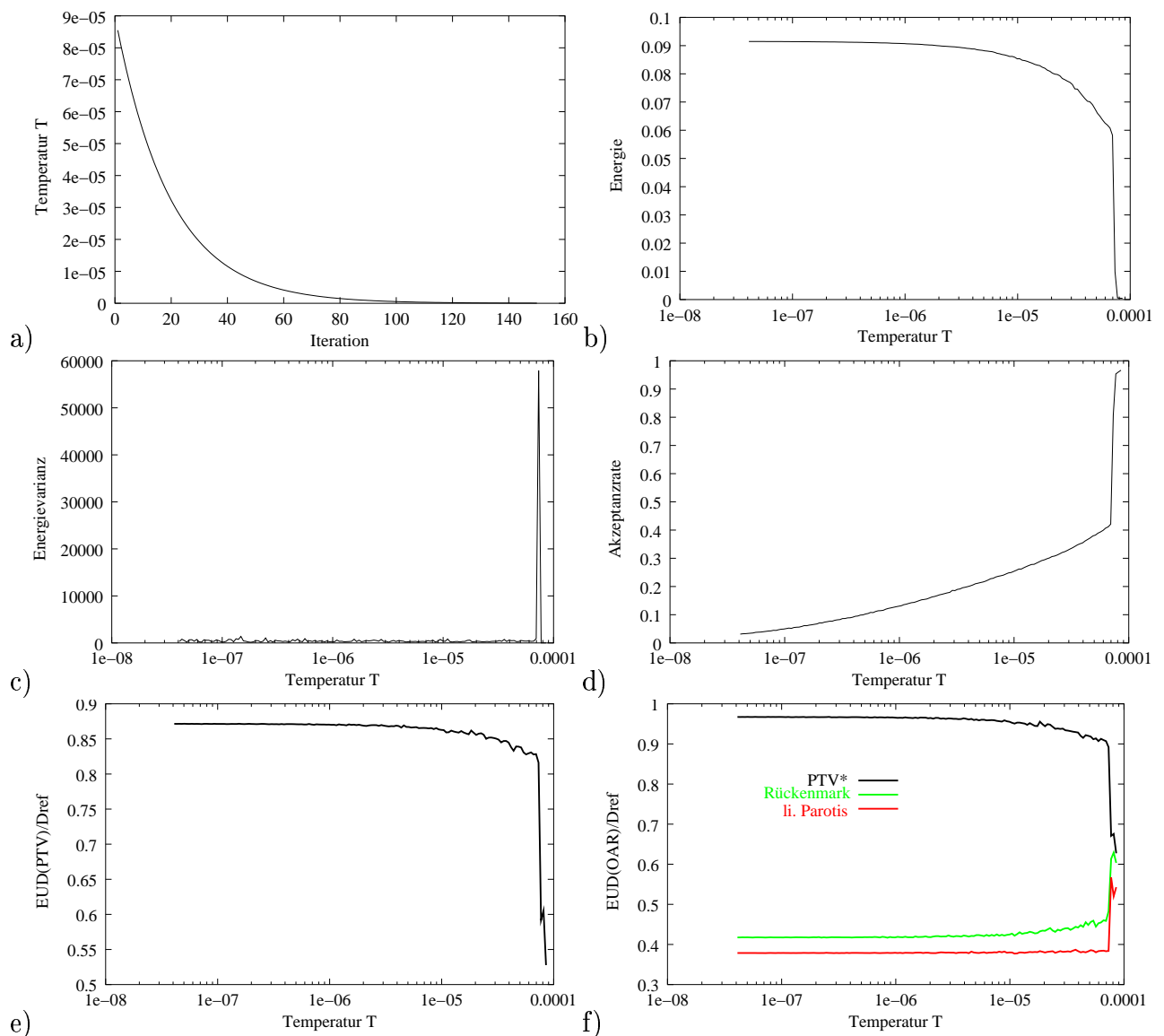


Abbildung 4.41: Verlauf der Kontrollparameter einer Simulated Annealing Optimierung eines 5-Felder HNO-Falles mit OF F#1 und $D_{ref}=74$ Gy.

isolierten sehr tiefen Löchern, aus denen trotz der Akzeptanz schlechterer Zustände das System nicht mehr herausfindet.

Um zu untersuchen, ob das System immer in das gleiche Loch bzw. in Löcher mit gleichem Energieniveau fällt, wurde mit den identischen Optimierungsparametern, aber unterschiedlichen Anfangskonfigurationen der Bixelgewichte, eine Reihe von Simulated Annealing Läufen durchgeführt. Die Kontrollparameter wie Energie, Varianz und Akzeptanzrate zeigten allerdings bei allen Versuchen den gleichen Verlauf.

In einer weiteren Optimierung wurden die Referenzdosis von 74 Gy auf 66.6 Gy reduziert. Die entsprechenden Optimierungsparameter sind in Tabelle 4.10 aufgeführt. Das DVH der VOIs des 5-Felderplans ist in Abbildung 4.42 dargestellt und der entsprechende Simulated

	PTV	PTV*	Rückenmark	linke Parotis
EUD ₀ (%)	95	107	72.0	43.0
a	-8	4.6	7.4	5
n	-10	6	5	5

Tabelle 4.10: EUD-basierte Optimierungsparameter für das Zielvolumen und die OAR. PTV^* wird als ein zusätzliches OAR betrachtet. Die Größen a und n sind ohne Einheit, EUD₀ ist prozentual angegeben. 100% entsprechen der Referenzdosis, die in in diesem Fall 66.6 Gy beträgt.

Annealing Verlauf in Abbildung 4.43.

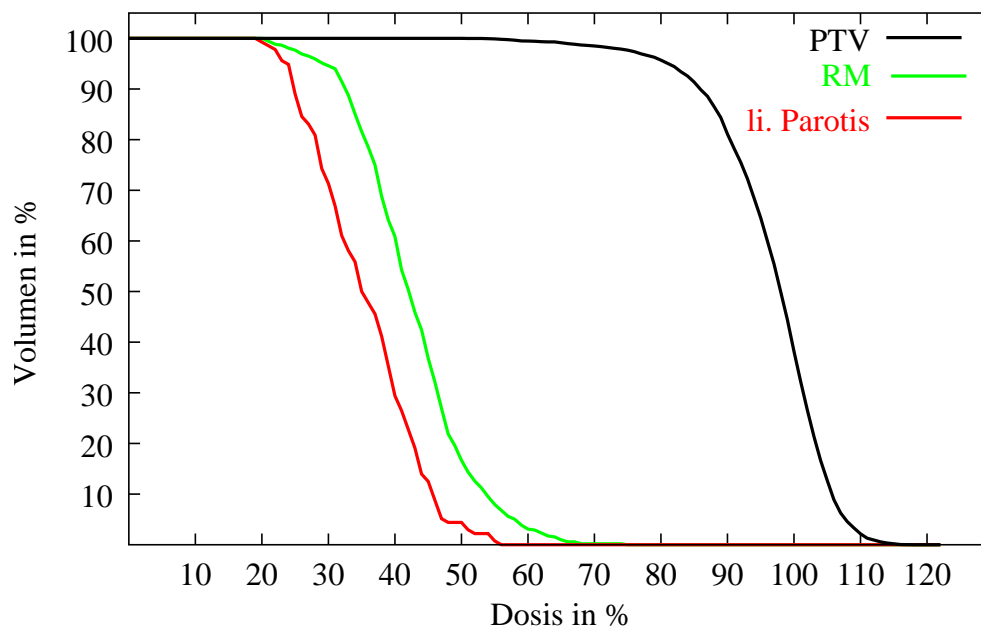


Abbildung 4.42: DVH eines 5-Felder HNO-Falles. Optimiert mit Simulated Annealing und der OF F#1 mit $D_{ref}=66.6$ Gy.

Wiederum wurden die Zielkriterien der Risikoorgane eingehalten. So erhielt man für das Rückenmark eine relative EUD von 48.3% und für die linke Parotis eine EUD von 39.2%. Allerdings kann mit einer EUD von 89.8% das vorgegebene Bestrahlungsziel des PTVs wiederum nicht erreicht werden. Dies verdeutlichen auch die DVHs in Abbildung 4.42. Die großzügige Schonung der OARs müsste dem Optimierungsalgorithmus eigentlich gestatten, zu einem besseren Resultat für das Zielvolumen zu gelangen. Betrachtet man jedoch den Verlauf der Kontrollparameter in Abbildung 4.43, so wird ersichtlich, dass sich das System in einem Bereich des Lösungsraums befindet, in dem es feststeht und trotz der Akzeptanz schlechterer Zustände nicht mehr herauskommt. Die Akzeptanzrate fiel bei einer sehr hohen Temperatur von $T = 0.0001$ von 0.8 auf 0.4. Und obwohl sich die Übergangswahrscheinlichkeit in diesem Temperaturbereich beim Abkühlen nur minimal ändert, erreicht das System keinen Zustand mit niedrigerem Energieniveau.

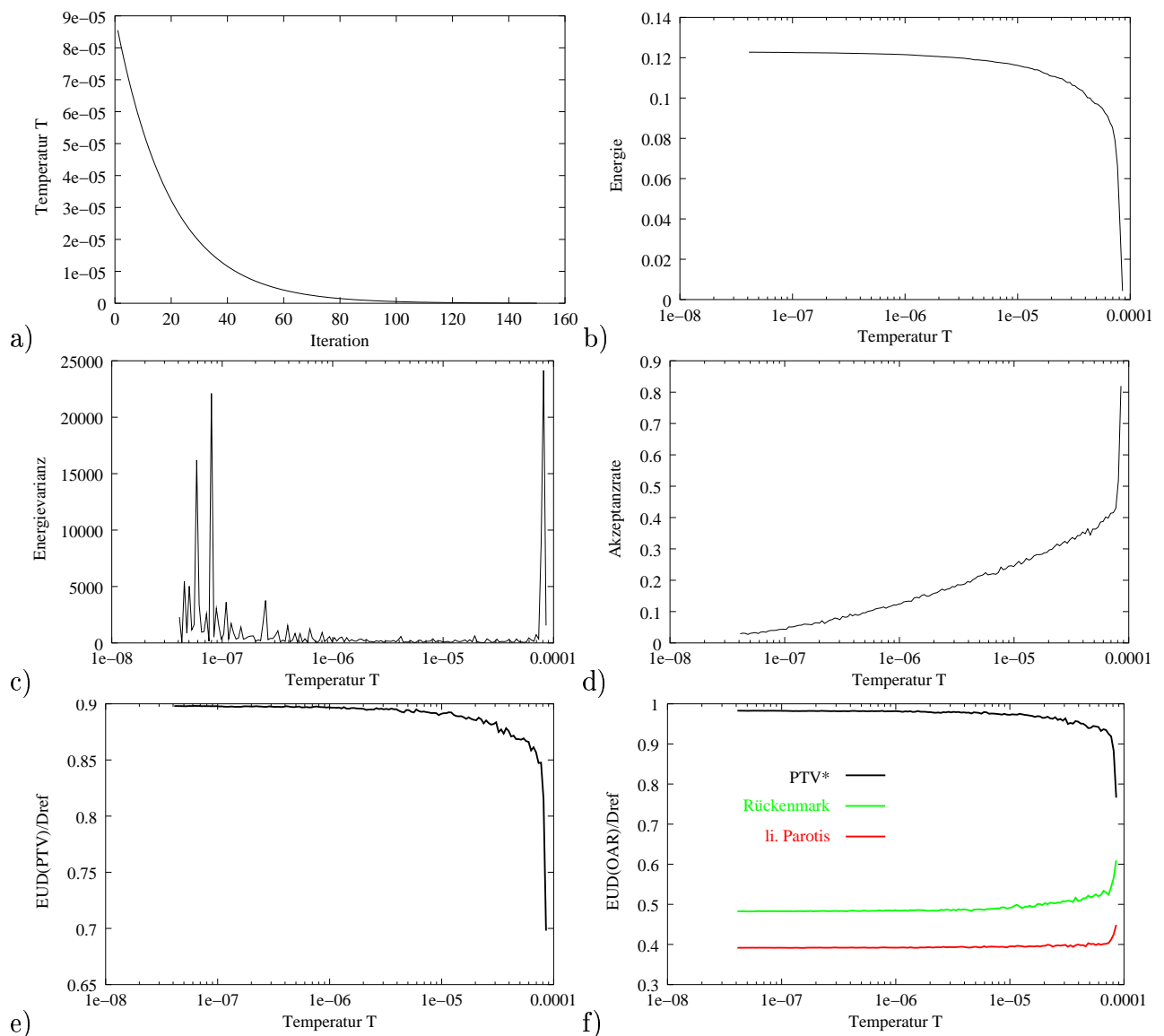


Abbildung 4.43: Verlauf der Kontrollparameter einer Simulated Annealing Optimierung eines 5-Felder HNO-Falles mit OF F#1 und $D_{ref}=66.6$ Gy.

Um aus solch einem extremen lokalen Optimum wieder herauskommen zu können, müsste das System wieder erwärmt werden. Dabei wird die Temperatur so lange erhöht, bis die Akzeptanzrate den Anfangswert wieder erreicht hat. Mit der anschließenden Abkühlung kann der Suchlauf erneut beginnen.

In Abbildung 4.44 ist ein solcher Suchlauf mit zyklischem Abkühlen und Erwärmen des Systems dargestellt. Die Optimierungsparameter und Feldkonfiguration des 5-Felderplans wurden übernommen. Das System wurde nach dem gleichen Schema wie bei der vorherigen Optimierung abgekühlt. Sobald jedoch die Akzeptanzrate unter 0.05 lag, wurde das System solange erwärmt bis die Akzeptanzrate 0.9 betrug. Dieser Zyklus wurde 18 mal durchlaufen. Die daraus resultierende Hysteresekurve der Energie ist in Abbildung

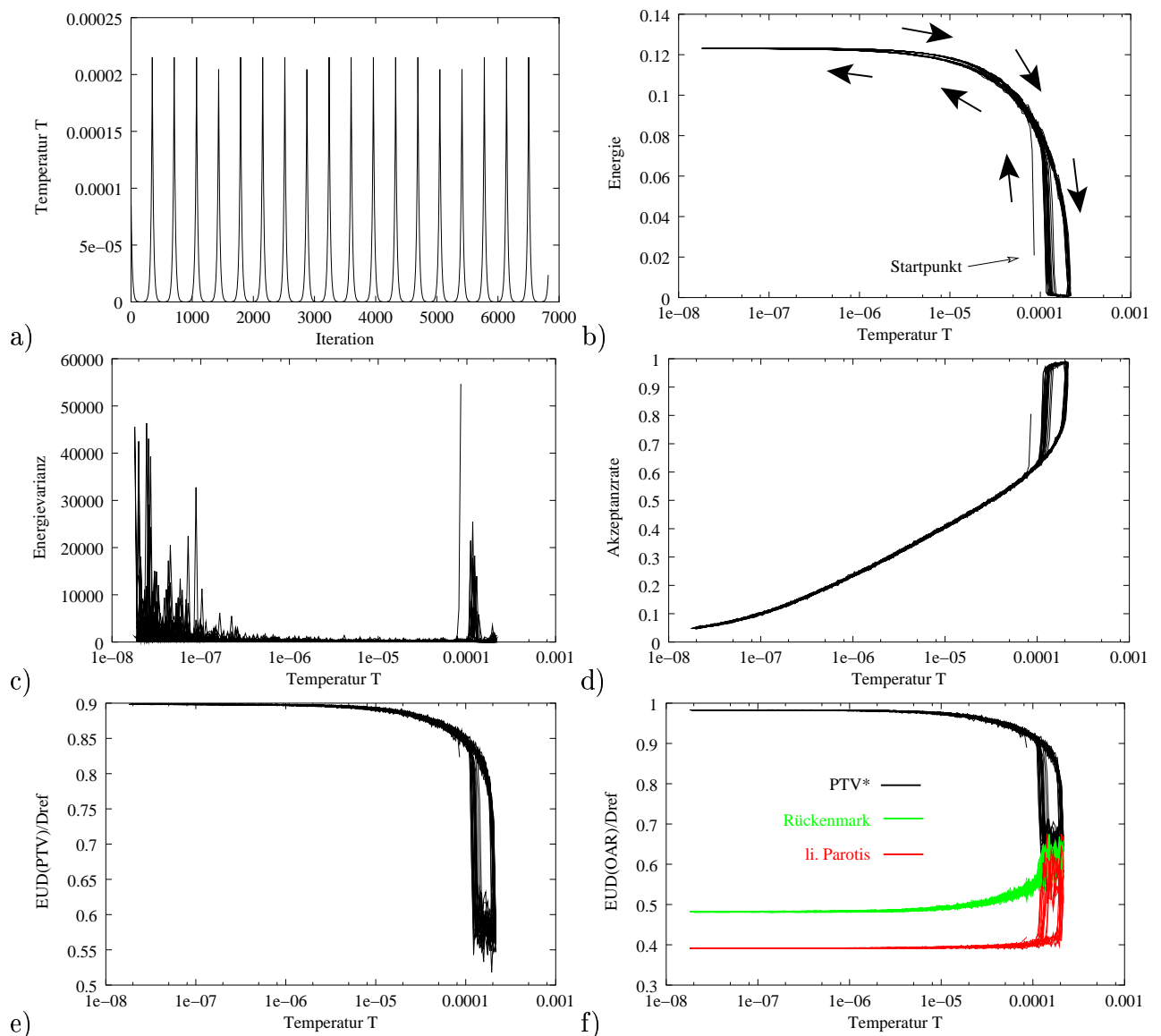


Abbildung 4.44: Verlauf der Kontrollparameter einer Simulated Annealing Optimierung mit zyklischem Abkühlen und Erwärmen des Systems.

4.44b) zu sehen. Alle lokalen Optima konvergierten beim Abkühlen gegen die gleiche Energie. Um die Akzeptanzrate beim Erwärmen von 0.9 zu erreichen, wurde in allen Zyklen eine höhere Temperatur als beim Abkühlvorgang benötigt. Die Kontrollparameter zeigten in allen Zyklen einen gleichen Verlauf. So fiel die Akzeptanzrate jedesmal von über 0.95 sprunghaft auf 0.6, wobei die Temperatur geringfügig variierte. Dem System war es nicht möglich einen Weg durch den Suchraum zu finden, bei dem die Akzeptanzrate gleichmäßiger abfällt. Das lässt vermuten, dass die Energielandschaft aus steilen, ausgeprägten Golfplatzstrukturen besteht und das Erreichen des globalen Optimums oder zumindest einer Lösung, die dem globalen Optimum sehr nahe kommt, unwahrscheinlich ist. Man müsste unzählige Suchläufe mit variierenden Startkonfigurationen durchführen

und hoffen, dass man in ein Loch mit einem besseren Objective Function-Wert fällt.

4.3.2 Ergebnisse mit Zielfunktion F#2

Die Zielfunktion F#2 (Gl.4.3) wurde wiederum anhand des 5-Felder HNO-Falls untersucht. Die Optimierungsparameter, die in Tabelle 4.11 für eine Referenzdosis von 74 Gy aufgeführt sind, wurden zum besseren Vergleich mit den Ergebnissen der Objective Function F#1 an die Zielkriterien von Kapitel 4.3.1 angepasst.

	PTV	PTV*	Rückenmark	linke Parotis
EUD ₀ (%)	95	107	57.5	40.1
a	-15	10	7.4	5
p	9.8	4	1.8	1.8

Tabelle 4.11: EUD-basierte Optimierungsparameter für das Zielvolumen und die OAR. PTV^* wird als ein zusätzliches OAR betrachtet. Die Größen a und p sind ohne Einheit, EUD₀ ist prozentual angegeben. 100% entsprechen der Referenzdosis, die in in diesem Fall 74 Gy beträgt.

Für den optimierten Plan ergab sich für das Rückenmark eine EUD von 50.3% und für die linke Parotis von 53.4%. 100% entsprechen einer Referenzdosis D_{ref} von 74 Gy. Die EUD des PTVs betrug 91.7%. Das Rückenmark konnte wieder sehr gut geschont werden. Die Verbesserung in der Dosisverteilung des Zielvolumens ging allerdings auf Kosten der linken Parotis, die eine etwas höhere Dosis erhielt. Betrachtet man das DVH des PTVs in Abbildung 4.11, so ist zu erkennen, dass etwa 90% des PTVs eine Dosis von mehr als 90% der Referenzdosis erhalten und das Dosismaximum unter 110% liegt.

Die Energie des Systems (Abbildung 4.46(b)) und die Akzeptanzrate (Abbildung 4.46(d)) zeigen einen stetig abnehmenden Verlauf, der darauf schließen lässt, dass der Lösungsraum keine golfplatzartigen Strukturen aufweist.

	PTV	PTV*	Rückenmark	linke Parotis
EUD ₀ (%)	98	107	72	40
a	-15	10	7.4	3
p	16	3	0.9	8

Tabelle 4.12: EUD-basierte Optimierungsparameter für das Zielvolumen und die OAR. PTV^* wird als ein zusätzliches OAR betrachtet. Die Größen a und p sind ohne Einheit, EUD₀ ist prozentual angegeben. 100% entsprechen der Referenzdosis, die in in diesem Fall 66.6 Gy beträgt.

Bei Reduzierung der Referenzdosis auf 66.6 Gy wurden die Optimierungsparameter (siehe Tabelle 4.12) für die kritischen Strukturen angepasst. Aufgrund der sehr guten Aussparung des Rückenmarks wurde der Bestrafungsfaktor p^{RM} auf 0.9 gesetzt und zur höheren

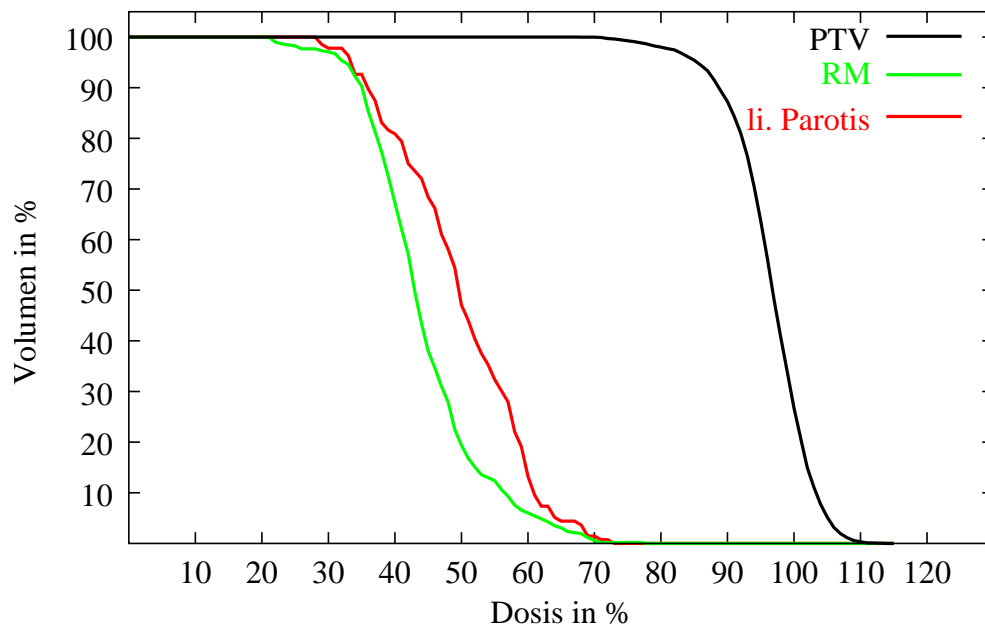


Abbildung 4.45: DVH eines 5-Felder HNO-Falles. Optimiert mit Simulated Annealing und der OF F#2 mit $D_{ref}=74$ Gy.

Gewichtung der Parotisschonung auf einen Wert von $p^{Paro}=8$. Auf die Unterdosierung des Zielvolumens wurde mit dem Anheben der EUD_0 des PTVs auf 98% und einer stärkeren Gewichtung von $p^{PTV}=16$ reagiert.

Bei der Optimierung ergab sich für das Rückenmark eine EUD von 65.2% und für die linke Parotis 44.7%. Die starke Gewichtung der Parotis hat dazugeführt, dass sie wesentlich besser geschont werden konnte. Betrachtet man das DVH in Abbildung 4.47, so zeigt sich bezüglich der Dosisverteilung der Parotis, dass sie eine Maximaldosis von nur 65% der Referenzdosis erhält und nur 45% des Volumens eine höhere Dosis als 43%. Das PTV weist eine sehr inhomogene Dosisverteilung auf. So bekommen etwa 90% des PTV Volumens eine höhere Dosis als 90% bei einer Maximaldosis von 115%.

Der Verlauf der Kontrollparameter in Abbildung 4.48 ähnelt sehr stark dem in Abbildung 4.46, der bei einer höheren Referenzdosis durchgeführt wurde. So sind beide Suchläufe durch eine stark schwankende Varianzkurve gekennzeichnet, die keine markanten Strukturen, sondern sehr starke Fluktuationen erkennen lässt. Eine Ursache hierfür könnte darin liegen, dass sich das System noch nicht im thermischen Gleichgewicht befindet. Die Verläufe der Energie bzw. deren Beiträge in Form der EUDs der einzelnen VOIs lassen darauf schließen, dass das System hochgradig entartet ist. So bewegen sich die Konfigurationen bei einer Akzeptanzrate bis zu 0.4 bei tiefen Temperaturen in einem relativ großen Teil des Phasenraums auf einem konstanten Energieniveau.

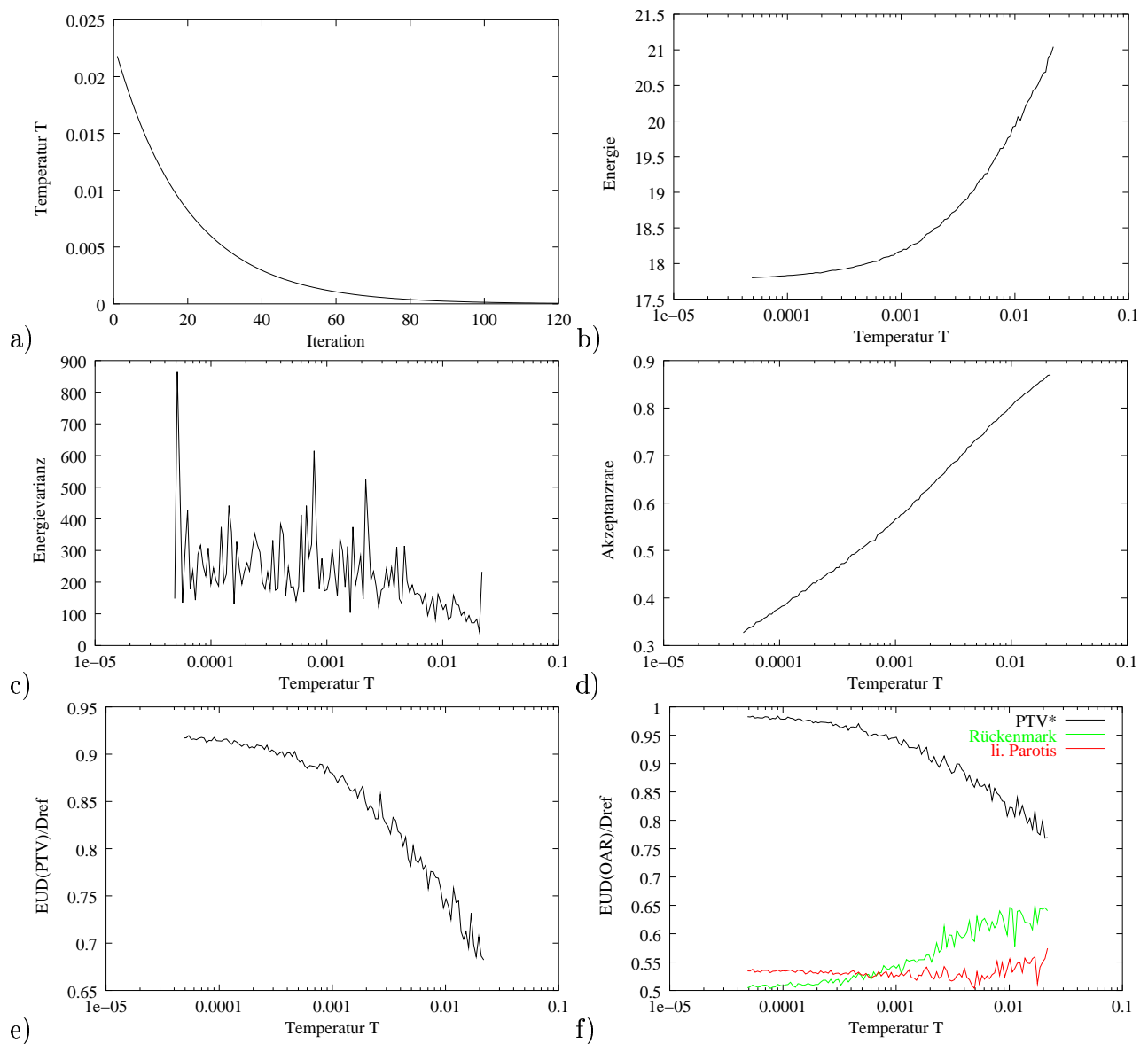


Abbildung 4.46: Verlauf der Kontrollparameter einer Simulated Annealing Optimierung eines 5-Felder HNO-Falles mit OF F#2 und $D_{ref}=74$ Gy.

	PTV	PTV*	Rückenmark	linke Parotis
EUD ₀ (%)	95	103	72	40
a	-10	10	10	2
p	30	20	20	30

Tabelle 4.13: EUD-basierte Optimierungsparameter für das Zielvolumen und die OARs. PTV^* wird als ein zusätzliches OAR betrachtet. Die Größen a und p sind ohne Einheit, EUD₀ ist prozentual angegeben. 100% entsprechen der Referenzdosis, die in in diesem Fall 66.6 Gy beträgt.

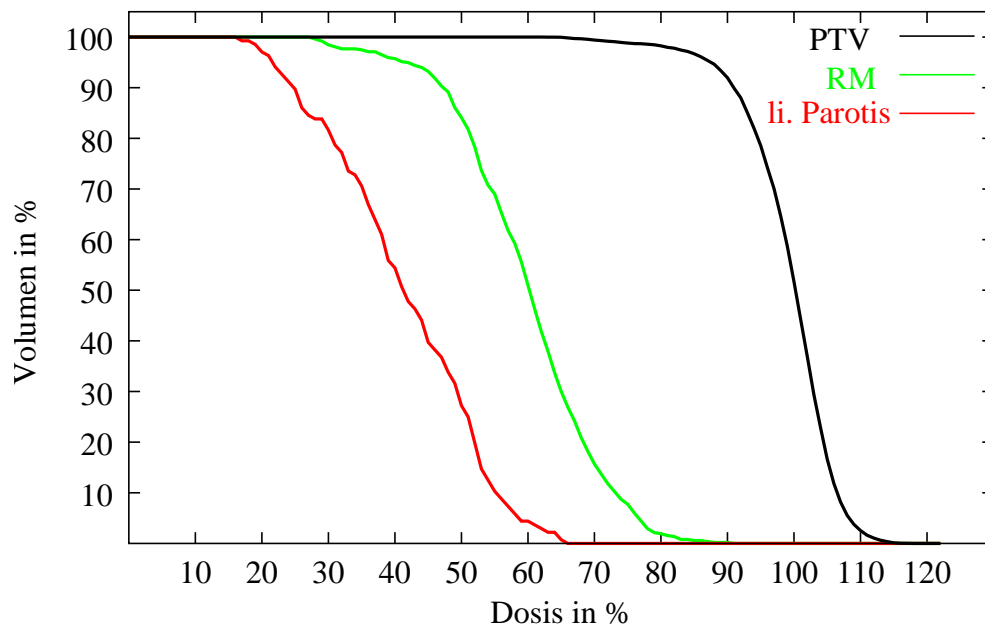


Abbildung 4.47: DVH eines 5-Felder HNO-Falles. Optimiert mit Simulated Annealing und der OF F#2 mit $D_{ref}=66.6$ Gy.

4.3.3 Ergebnisse mit Zielfunktion F#3

Die Funktionalität der Objective Function F#3 wurde anhand desselben 5-Felder HNO-Plans getestet. Die Feldkonfiguration wurde im Vergleich zur Untersuchung der OF F#1 und F#2 nicht verändert. Die Referenzdosis betrug wiederum 66.6 Gy. Die Optimierungsparameter sind in Tabelle 4.13 aufgeführt. Der Verlauf der Kontrollparameter der Optimierung ist in Abbildung 4.50 dargestellt und die resultierenden DVHs in Abbildung 4.49. Die Anzahl der Moves pro Temperaturschritt wurde folgendermaßen gewählt: bis zu einer Temperatur $T=7 \cdot 10^{-2}$ wurde 20-mal reihenweise alle Bixelgewichte gewürfelt, bis zu einer Temperatur $T=5 \cdot 10^{-4}$ wurden die Moves auf 600 erhöht und anschließend 100 Moves pro Bixel und Temperaturschritt durchgeführt.

Betrachtet man die EUD-Werte des optimierten Plans, so wurde für das PTV mit einer EUD_{PTV} von 95.8% das Zielkriterium ebenso erfüllt, wie für die kritischen Strukturen mit $EUD_{RM} = 59.5\%$, $EUD_{Parotis} = 37.4\%$ und der EUD des „virtuellen“ Risikoorgans PTV* mit 101.3%. Die Dosisverteilung im PTV war wiederum sehr inhomogen. Die Unterdosierung konnte jedoch gegenüber der OF F#1 und F#2 wesentlich reduziert werden. So erhielten 95% des Zielvolumens eine Minstdosis von 90% und 90% eine Dosis von mehr als 95%. Wie die EUD von Rückenmark und linker Parotis bereits verdeutlichen, weist der Plan eine gute Schonung auf. Die Maximaldosis im Rückenmark kam auf 77% und in der linken Parotis auf 66%. Weniger als 5% des Rückenmarks erhielten eine Dosis über 70% der Referenzdosis. In der geschonten Parotis betrug der Volumenanteil, der mit einer Dosis über 43% belastet wurde, nur 30%.

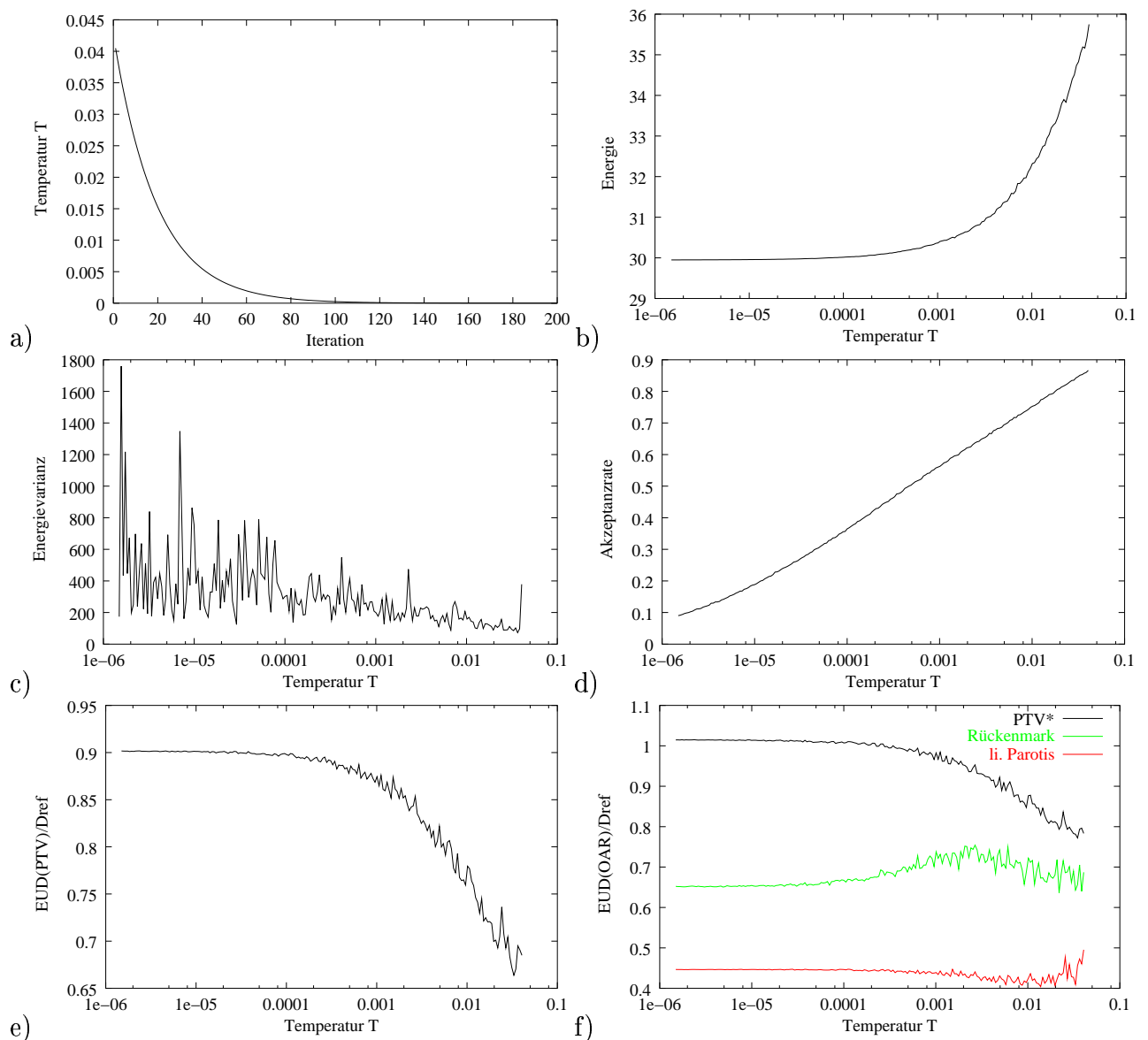


Abbildung 4.48: Verlauf der Kontrollparameter einer Simulated Annealing Optimierung eines 5-Felder HNO-Falles mit OF F#2 und $D_{ref}=66.6$ Gy.

Die Kurven der Systemenergie und der Akzeptanzrate in Abbildung 4.50 zeigen einen monoton abnehmenden Verlauf. Betrachtet man den Verlauf der EUD-Werte der VOI, so ist feststellbar, dass alle innerhalb des gleichen Temperaturbereichs gegen ihr jeweiliges Optimum konvergieren und ab einer Temperatur von ca. $T=2.5 \cdot 10^{-4}$ konstant bleiben.

Die in Abbildung 4.51(a) dargestellte Fluenzverteilung des optimierten 5-Felderplans zeigt sehr starke Schwankungen zwischen den benachbarten Bixel. Dies führt bei der externen Segmentierung zwangsläufig zu einer höheren Segmentanzahl bzw. zu größeren Abweichungen zwischen segmentierter Fluenz und optimierter Fluenz. Aufgrund der sehr hohen Entartung des Systems wurde versucht, mit einer zusätzlichen Nebenbedingung, die Flu-

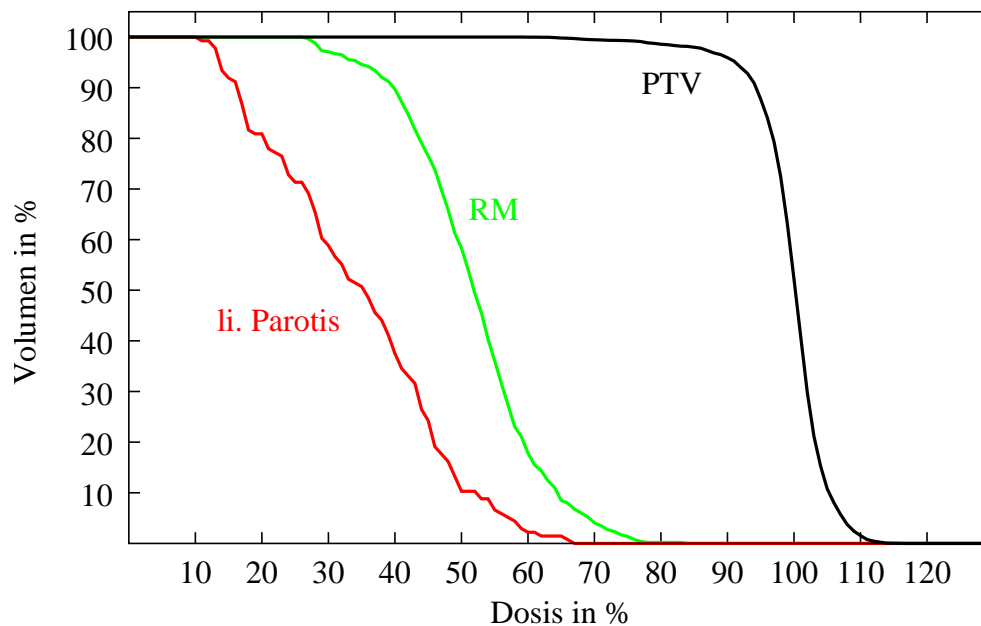


Abbildung 4.49: DVH eines 5-Felder HNO-Falles. Optimiert mit Simulated Annealing und der OF F#3 ohne Glättungs-Constraint mit $D_{ref}=66.6$ Gy.

enzverteilung zu glätten, ohne dass sich die Dosisverteilung bezüglich der Zielkriterien wesentlich verschlechtert.

So wurde der identische Plan bei gleicher Wahl der Optimierungsparameter, aber mit Hinzunahme des Glättungs-Constraints optimiert. Die Glättung beschränkte sich zunächst auf die Berücksichtigung der zwei benachbarten Bixel. Die Moves pro Temperaturschritt wurden für den gesamten Temperaturbereich konstant mit 40 gewählt. Die in Abbildung 4.53 (d) und (e) dargestellten EUD-Kurven der Optimierung zeigen, dass die festgelegten Zielkriterien (siehe Tabelle 4.13) eingehalten wurden. So erreichte das PTV eine EUD von 95.7%, das „virtuelle“ Risikoorgan PTV* 101%, das Rückenmark 60.2% und die linke Parotis 37.6%. Dies wurde ebenfalls anhand der DVHs aller VOIs in Abbildung 4.52 bestätigt. Beim Vergleich zu den DVHs ohne Glättungs-Constraint konnten keine wesentlichen Unterschiede festgestellt werden.

Der Verlauf des Glättungsanteils der Objective Function, der in Abbildung 4.53 dargestellt ist, zeigt, dass dessen Minimum im gleichen Temperaturbereich erreicht wird wie das der VOIs. Die Intensitätsmatrix in Abbildung 4.51(b) weist eine wesentlich homogenere Verteilung auf als die Matrix ohne Glättung in 4.51(a).

In einer weiteren Optimierung mit Simulated Annealing des identischen HNO-Falles wurden ausschließlich die Bestrafungsfaktoren der Optimierungsparameter (siehe Tabelle 4.14) und die Anzahl der Moves geändert. Für den Temperaturbereich bis $T=9.8 \cdot 10^{-4}$ wurde das reihenweise Würfeln der Bixelgewichte 40 mal durchlaufen, bis $T=10^{-5}$ wurde 2000 mal pro Bixel gewürfelt und im letzten Temperaturbereich 50 mal. Des Weiteren wurde die Sampling-Methode während des Suchlaufes folgendermaßen durchgeführt: im

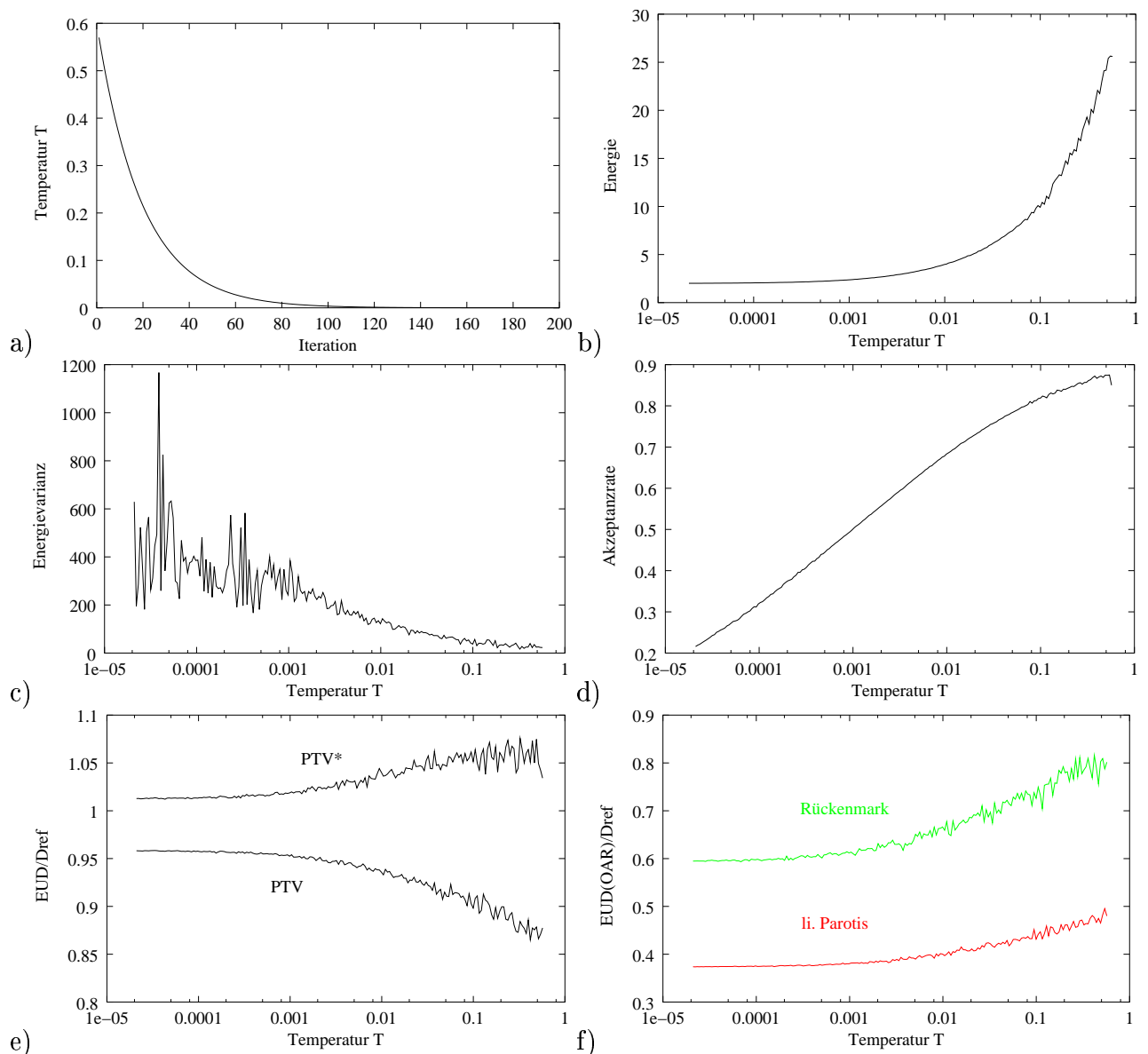


Abbildung 4.50: Verlauf der Kontrollparameter einer Simulated Annealing Optimierung eines 5-Felder HNO-Falles mit OF F#3 und $D_{ref}=66.6$ Gy ohne Glättungs-Constraint.

Temperaturbereich, indem die Akzeptanzrate größer als 0.3 ist, konnte das Bixelgewicht einen beliebigen Wert annehmen, fiel die Akzeptanzrate jedoch unterhalb von 0.3, so wurde das Würfeln des neuen Bixelgewichts auf Werte beschränkt, die maximal 30% vom aktuellen Bixelgewicht abweichen durften. Diese Einschränkung der Bixelgewichte hatte zur Folge, dass unnötige Rechenzeit im Bereich tiefer Temperaturen gespart wird. Denn in diesem Temperaturbereich ist die Akzeptanzrate sehr klein. Demzufolge wird eine höhere Samplingrate benötigt, um einen günstigeren Zustand zu würfeln. Wie Abbildung 4.55(c) zeigt, stieg die Akzeptanzrate nochmals von 0.3 auf über 0.5.

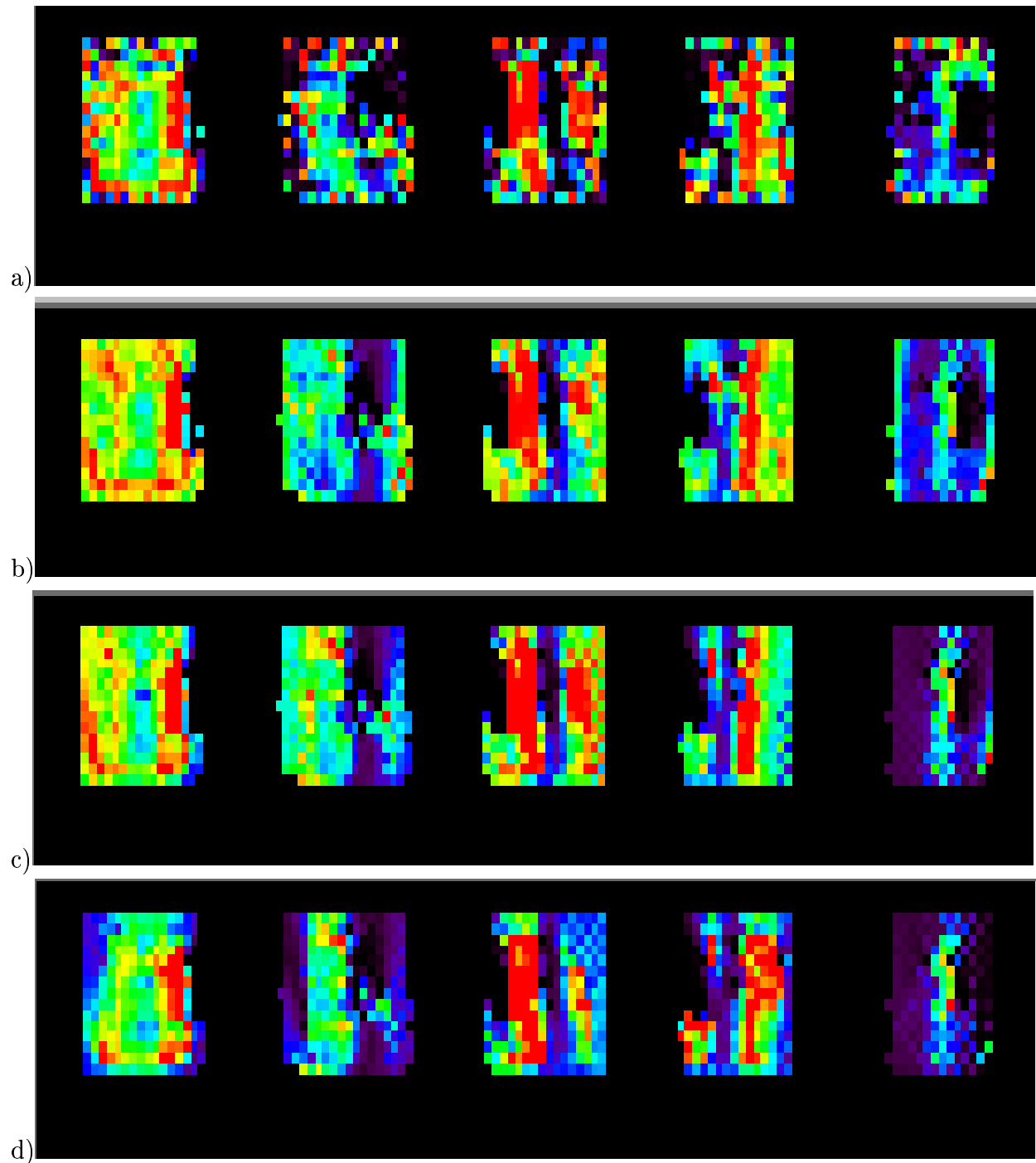


Abbildung 4.51: Intensitätsmatrizen des 5-Felderplans ohne Glättungs-Constraint (a) und mit Glättungs-Constraint (b), (c) und (d). In (b) wurde zur Glättung nur die zwei nächsten Bixel herangezogen, in (c) und (d) die 4 nächsten. Zudem wurde in (d) der Plan zusätzlich mit einer UT-Margin optimiert.

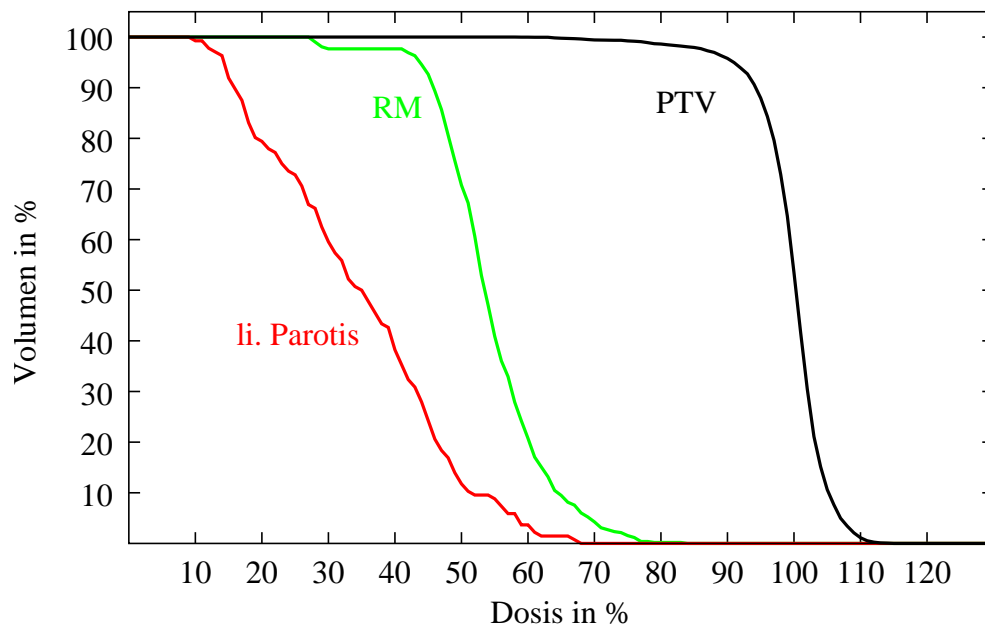


Abbildung 4.52: DVH eines 5-Felder HNO-Falles. Optimiert mit Simulated Annealing und der OF F#3 mit Glättungs-Constraint bei $D_{ref}=66.6$ Gy. Der Glättungsfiler berücksichtigt die nächsten zwei Nachbarn in Richtung der Leaf- und Blendenbewegung.

	PTV	PTV*	Rückenmark	linke Parotis
EUD ₀ (%)	95	103	72	40
a	-10	10	10	2
p	15	7	7	10

Tabelle 4.14: EUD-basierte Optimierungsparameter für das Zielvolumen und die OARs. *PTV* wird als ein zusätzliches OAR betrachtet. Die Größen a und p sind ohne Einheit, EUD₀ ist prozentual angegeben. 100% entsprechen der Referenzdosis, die in in diesem Fall 66.6 Gy beträgt.

Die resultierenden EUD-Werte der VOIs zeigten bis auf das Rückenmark nur geringfügige Abweichungen zu der vorherigen Optimierung. So lag die EUD des PTVs bei 95.9%, das *PTV** bei 102.8% und die linke Parotis bei 37.6%. Eine enorme Verbesserung erzielte jedoch das Rückenmark mit einer EUD von nur 52.4%. Wie im DVH in Abbildung 4.54 zu sehen ist, betrug das Dosismaximum im Rückenmark 71% und weniger wie 5% des Volumens erhielt eine Dosis über 60%.

Die bisherigen Optimierungen beinhalteten ausschließlich das PTV, die OAR, Rückenmark und linke Parotis, sowie das *PTV**. Eine Konformierung der Dosisverteilung auf das PTV war folglich durch die Formulierung der Zielfunktion nicht gefordert und somit konnten Dosiserhöhungen im Normalgewebe nicht reduziert werden. Mit der Erweiterung der kritischen Strukturen um das UT-Margin kann jedoch darauf reagiert werden. Bei identischen Optimierungsparametern und Simulated Annealing-Konfiguration wurde der

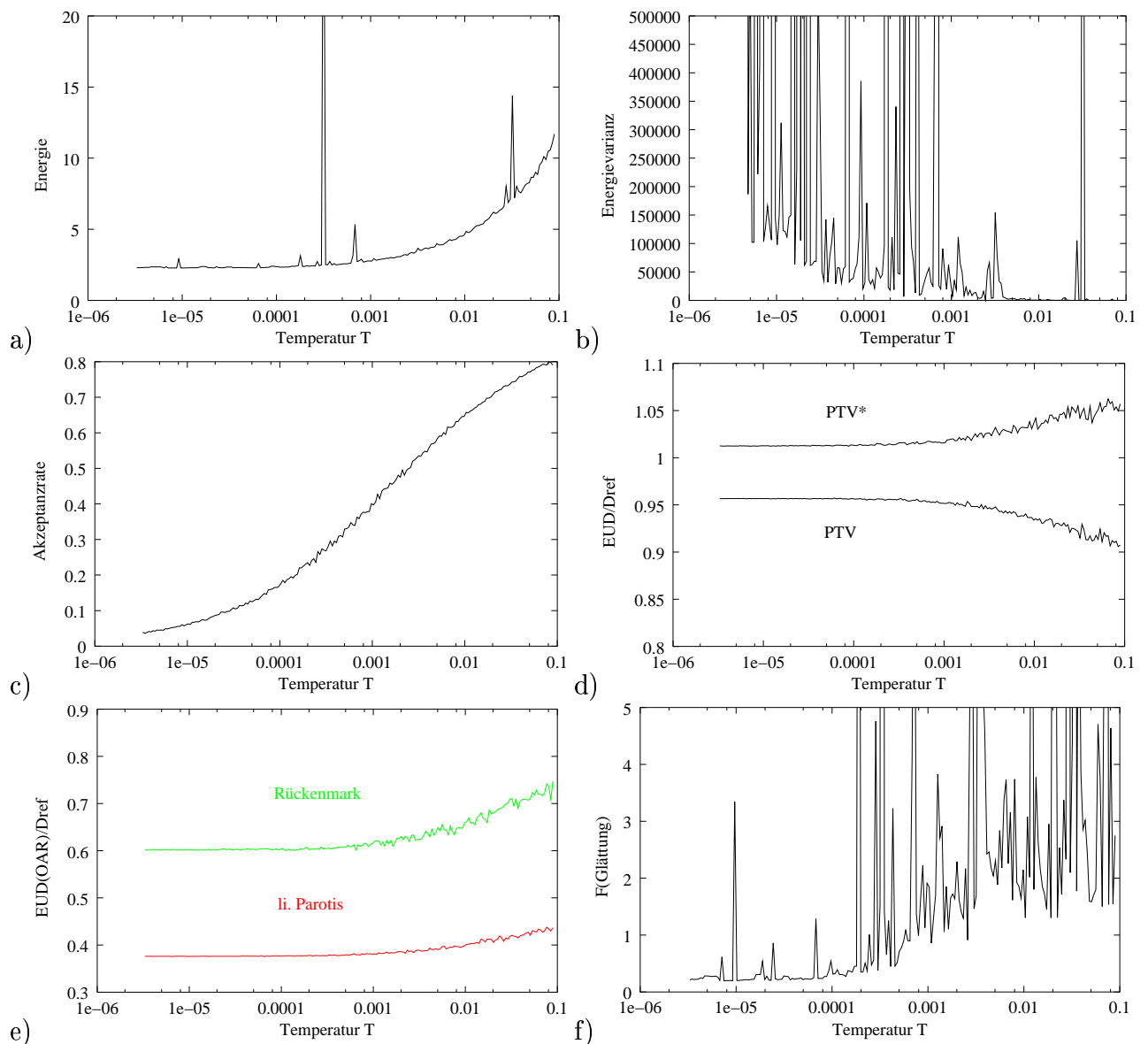


Abbildung 4.53: Verlauf der Kontrollparameter einer Simulated Annealing Optimierung eines 5-Felder HNO-Falles mit OF F#3 und $D_{ref}=66.6$ Gy mit Glättungs-Constraint. (f) zeigt den Verlauf des Glättungsbeitrages.

Plan mit dem UT-Margin ergänzt. Die Parameter für das UT-Margin wurden folgendermaßen gewählt: $EUD_0 = 80\%$, $a=10$ und $p=3$.

Die EUD der VOIs erfüllten wiederum die Zielkriterien. Die EUD der Parotis betrug 38.1% , das PTV^* kam auf 101.7% und das Rückenmark wie im vorherigen Beispiel auf eine sehr geringe EUD von 52.7% (siehe Abbildung 4.57). Die Berücksichtigung der UT-Margin mit einer EUD von 80.6% führte dazu, dass das PTV mit 94.7% eine EUD erhielt, die geringfügig unter der geforderten 95% lag. Vergleicht man die DVHs der beiden Pläne (Abbildung 4.54 und Abbildung 4.56), so wird beim DVH des PTVs deutlich, dass beim

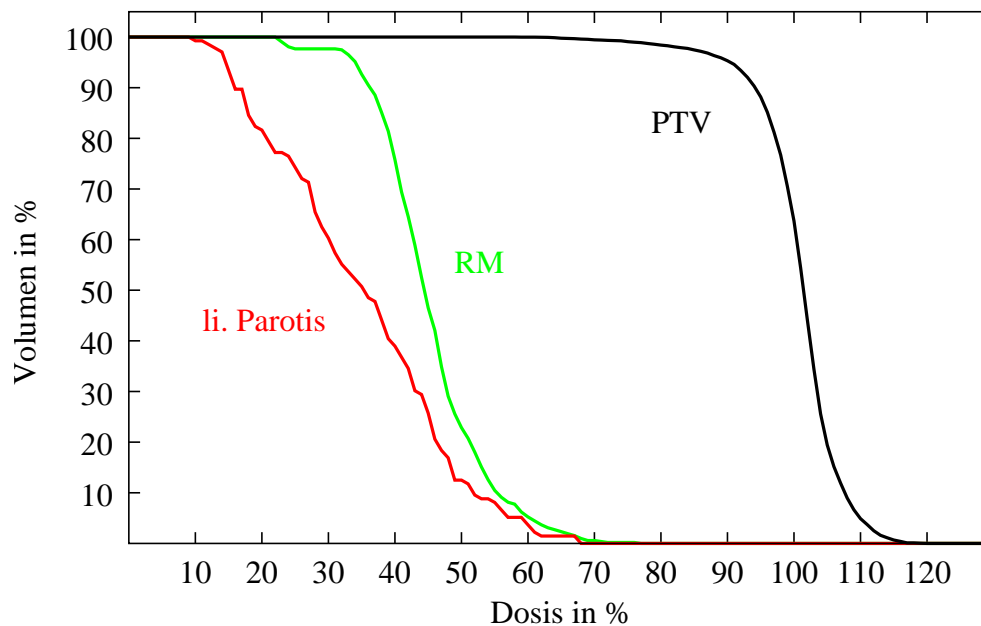


Abbildung 4.54: DVH eines 5-Felder HNO-Falles. Optimiert mit Simulated Annealing und der OF F#3 mit Glättungs-Constraint bei $D_{ref}=66.6$ Gy. Der Glättungsfilter berücksichtigt die nächsten vier Nachbarn in Richtung der Leaf- und Blendenbewegung.

Plan mit UT-Margin nur noch 93% des Zielvolumens eine höhere Dosis als 90% der Referenzdosis bekommen und 82% eine Dosis über 95%, wohingegen ohne UT-Margin mehr als 96% eine Dosis von 90% erhalten und 89% eine Dosis von über 95%.

Wie die Darstellung der Fluenzmatrizen beider Pläne in Abbildung 4.51 (c) und (d) zeigt, sind in allen fünf Matrizen sehr ähnliche Intensitätsverteilungen erkennbar, die im Vergleich mit der Optimierung ohne Glättungs-Constraint wesentlich homogener ist. Offensichtliche Unterschiede zeigen sich vor allem in den niedrigeren Fluenzen an den Feldrändern, die aus der zusätzlichen UT-Margin-Berücksichtigung resultieren.

4.3.4 Ergebnisse mit Zielfunktion F#4

Die Zielfunktion F#4 beinhaltet für das PTV eine physikalische und für die OARs eine EUD-basierte Formulierung. Diese soll am Beispiel des 5-Felder HNO-Falles demonstriert werden. Die Optimierungskriterien sind in Tabelle 4.15 aufgeführt. Für das PTV wurde eine untere Dosisgrenze mit 95% der Referenzdosis, die 66.6 Gy betrug, und eine obere Grenze mit 107% festgelegt. Die EUD-basierten Optimierungsparameter wurden im Vergleich zum vorherigen Kapitel nicht verändert.

In Abbildung 4.58(a) ist die temperaturabhängige Anzahl der Moves dargestellt. Beginnend mit 40 Moves wurde im Bereich des Anstiegs der Varianzkurve die Anzahl auf 1000 erhöht und blieb anschließend mit 400 konstant.

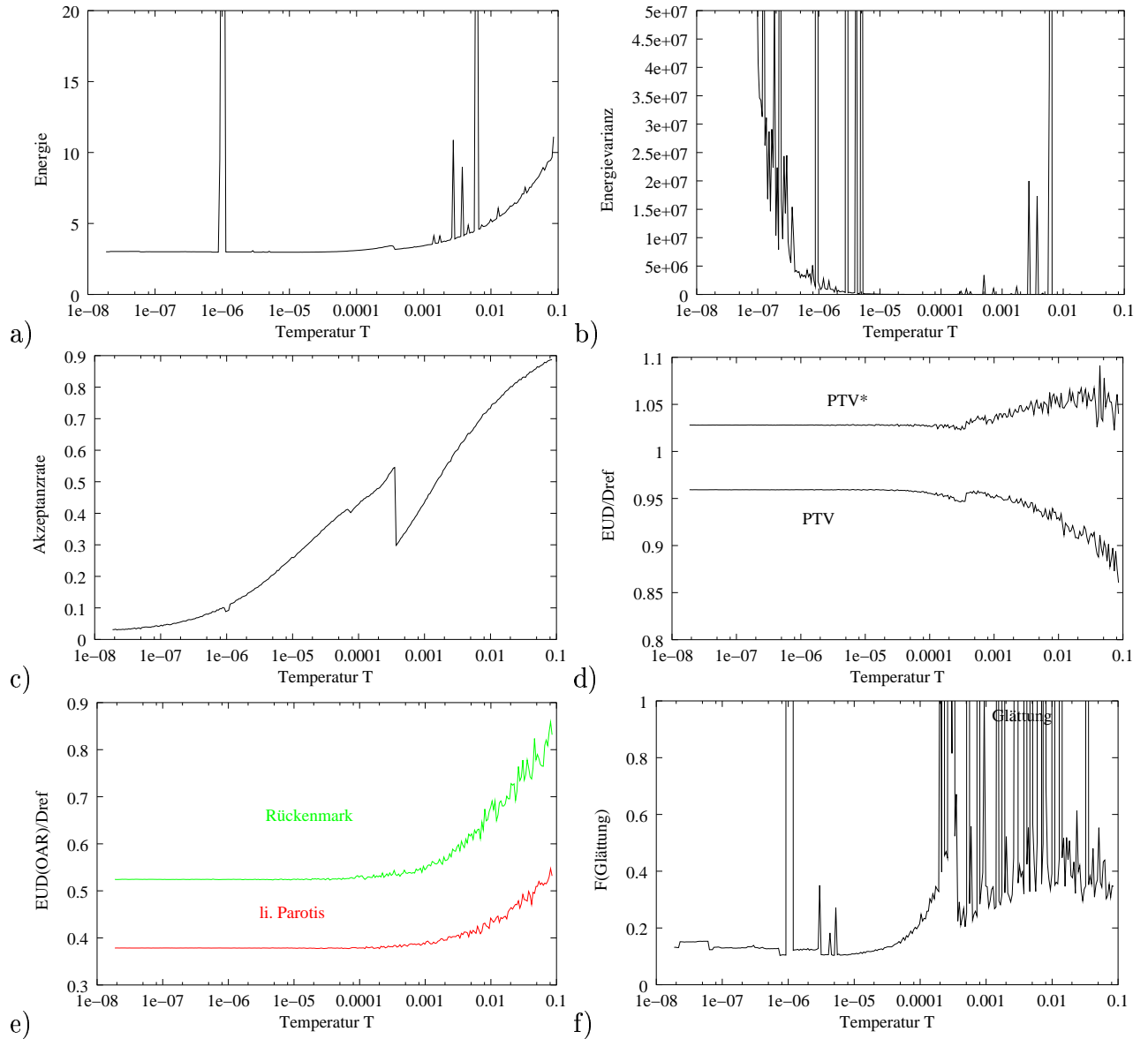


Abbildung 4.55: Verlauf der Kontrollparameter einer Simulated Annealing Optimierung eines 5-Felder HNO-Falles mit OF F#3 und $D_{ref}=66.6$ Gy mit Glättungs-Constraint.

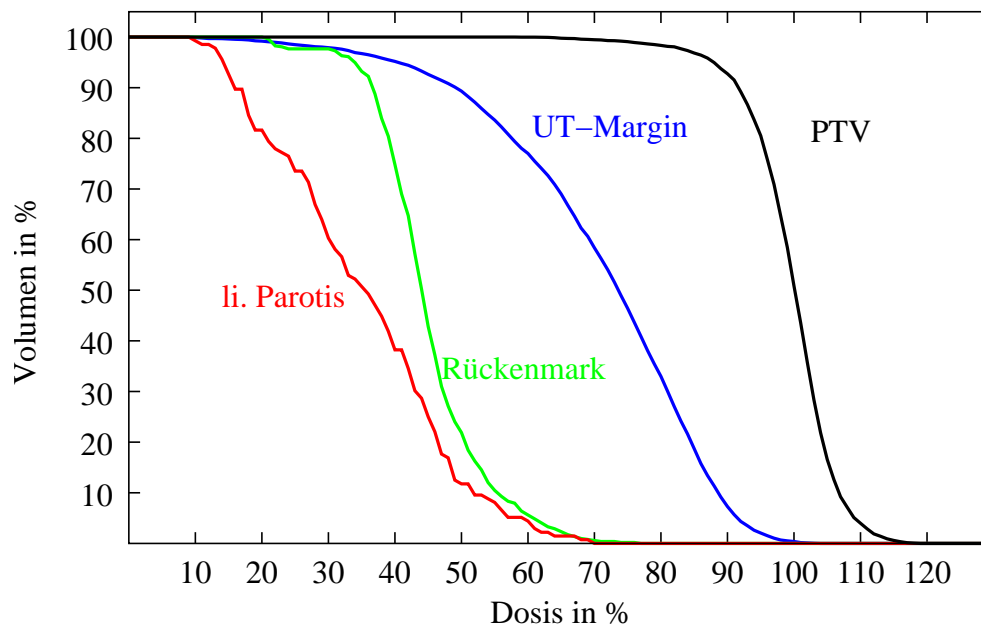


Abbildung 4.56: DVH eines 5-Felder HNO-Falles. Optimiert mit Simulated Annealing und der OF F#3 mit Glättungs-Constraint bei $D_{ref}=66.6$ Gy und UT-Margin als zusätzliches OAR. Der Glättungsfilter berücksichtigt die nächsten vier Nachbarn in Richtung der Leaf- und Blendenbewegung.

	PTV_{Min}	PTV_{Max}		Rückenmark	linke Parotis
D_{Limit} (%)	95	107	EUD_0 (%)	72	40
			a	10	2
p	5	5	p	20	30

Tabelle 4.15: Physikalische bzw. EUD-basierte Optimierungsparameter des Zielvolumens bzw. der OARs. 100% entsprechen der Referenzdosis $D_{ref}=66.6$ Gy.

Der optimierte Plan, der kein Glättungs-Constraint enthielt, erreichte eine sehr gute Schonung der beiden OARs. Wie aus den EUD-Verläufen der Abbildung 4.58(f) hervorgeht, beträgt die EUD des Rückenmarks nur 60.9% und die der linken Parotis 34.9%. Dies verdeutlichen ebenfalls die entsprechenden DVHs in Abbildung 4.59. Die Dosisverteilung des Zielvolumens war im Unterschied zu den rein biologisch bewerteten OFs wesentlich homogener. So erhielten über 97% des PTV Volumens eine Dosis über 90% der Referenzdosis und 90% eine Minstdosis von 95%. Das Dosismaximum, das bei 107% lag, konnte im Vergleich mit den Plänen der Kapitel 4.3.1 bis 4.3.3 wesentlich reduziert werden.

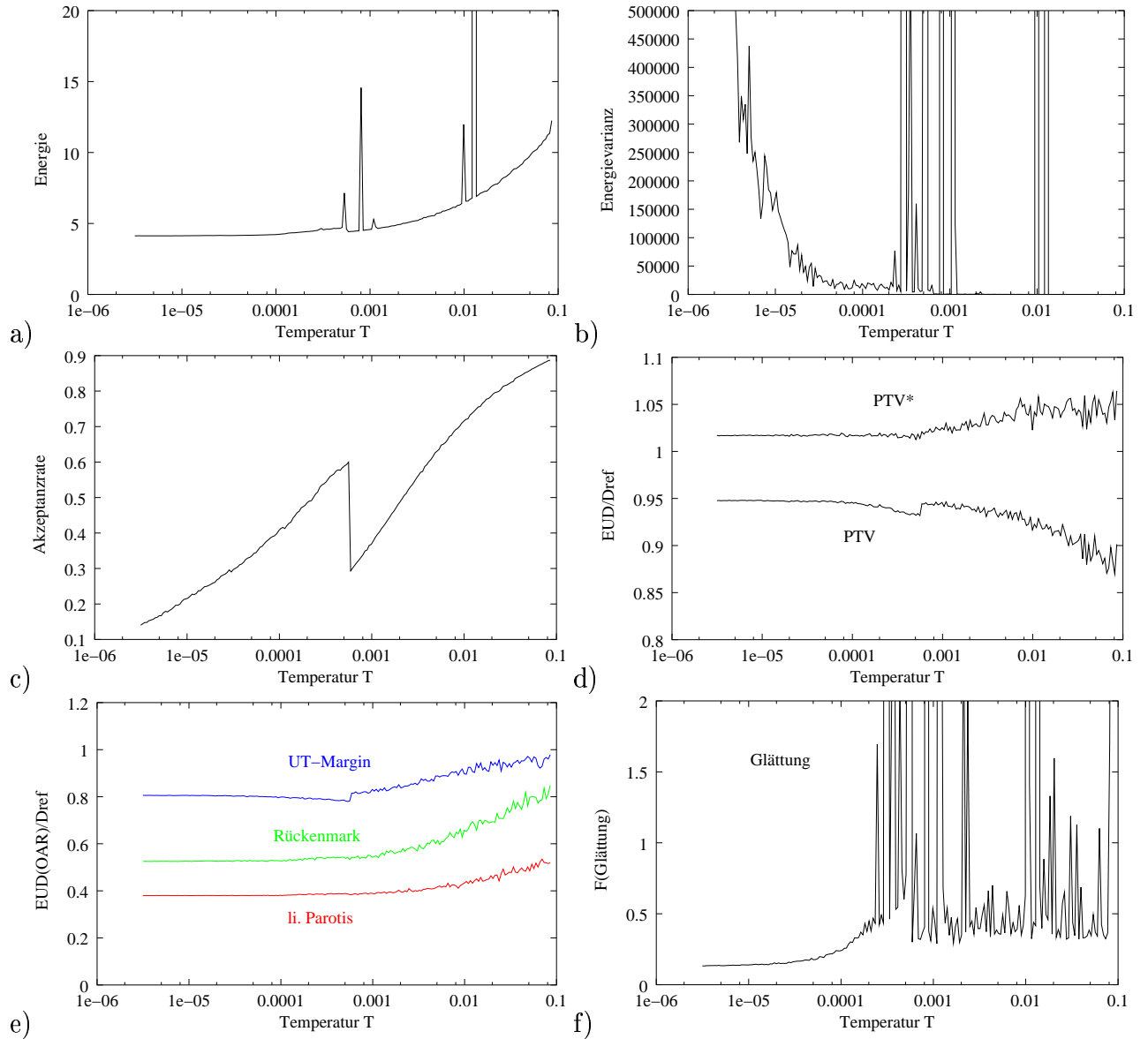


Abbildung 4.57: Verlauf der Kontrollparameter einer Simulated Annealing Optimierung eines 5-Felder HNO-Falles mit OF F#3, $D_{ref}=66.6$ Gy, Glättungs-Constraint und Erweiterung der OARs um das UT-Margin.

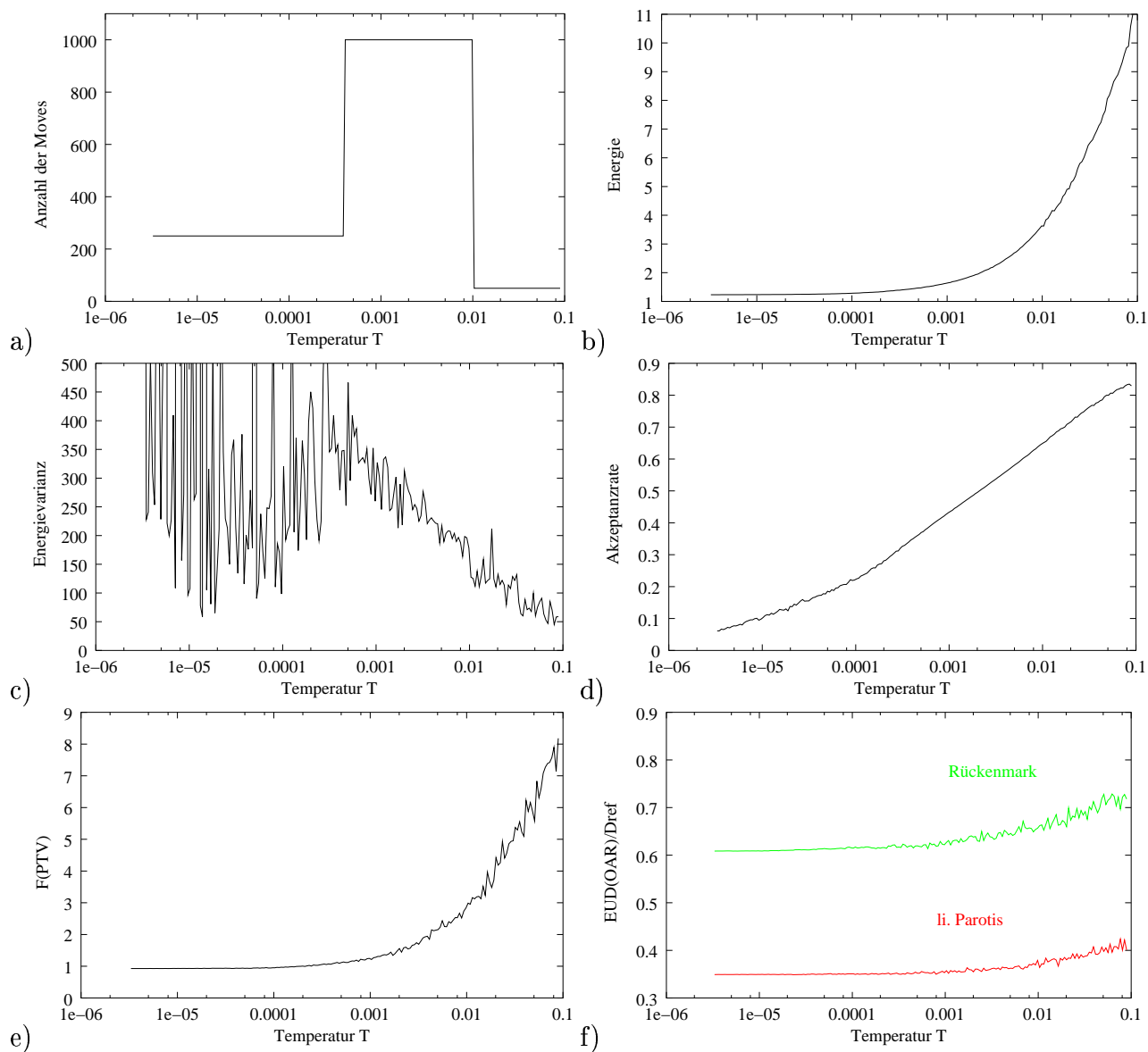


Abbildung 4.58: Verlauf der Kontrollparameter einer Simulated Annealing Optimierung eines 5-Felder HNO-Falles mit OF F#4, $D_{ref}=66.6$ Gy. In (a) ist die Anzahl der Moves gegen die Temperatur aufgetragen.

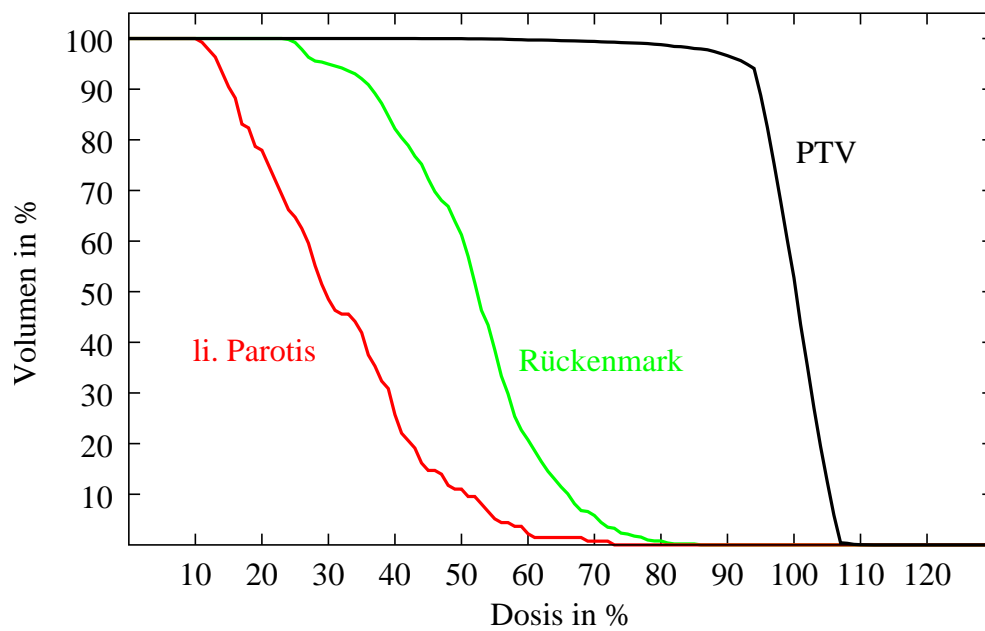


Abbildung 4.59: DVH eines 5-Felder HNO-Falles. Optimiert mit Simulated Annealing und der OF F#4 mit $D_{ref}=66.6$ Gy.

4.4 Segmentierung mit IMFAST

4.4.1 Segmentierung eines 7-Felder HNO-Plans

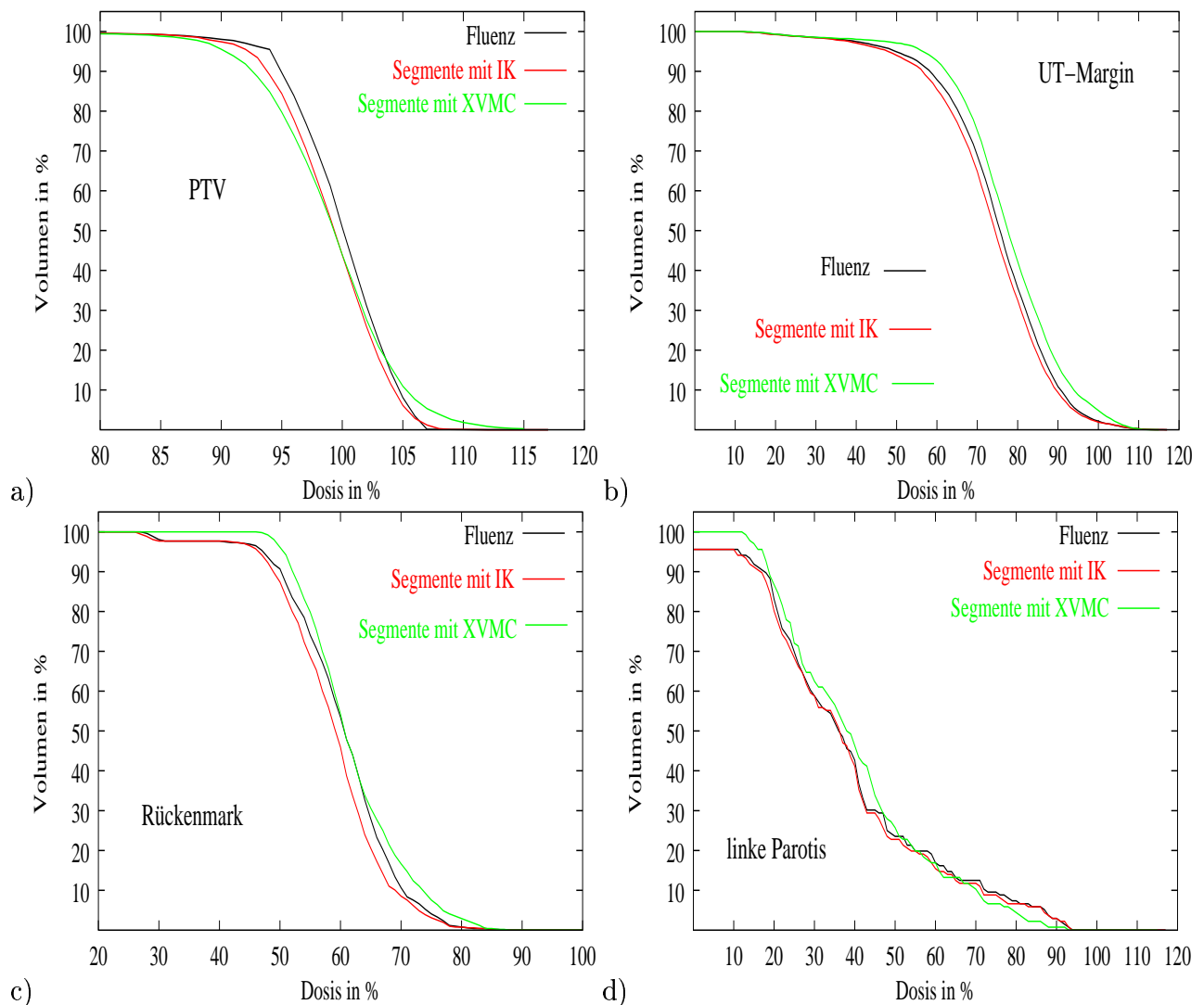


Abbildung 4.60: DVHs eines 7-Felder HNO-Plans. Die Dosisverteilungen wurden mit IK-Doseengine für die optimierte (schwarz) und segmentierte Fluenzverteilung (rot) sowie einer MC-Simulation mit VEFM+XVMC der Segmente (grün) bestimmt.

Ein 7-Felderplan eines HNO-Patienten wurde mit physikalischen Zielkriterien optimiert und die Fluenzmatrizen mit IMFAST segmentiert. Hierfür wurde die Methode Standard Optimal verwendet. Des Weiteren wurde die Nut-und-Feder-Korrektur sowie die Flusskorrektur gewählt. Die Flussberechnung berücksichtigte Primär- und Streustrahlung. Bei der Optimierung der Segmente wurde die Option, den Flussfehler auf den mittleren Fehler zu reduzieren, gewählt. Die Diskretisierung der importierten Fluenzverteilungen wurde

Feld- nummer	Segment- anzahl	max. Abweichung (%)	mittl. Abweichung (%)	Strahlzeit (Sek.)	Gesamtzeit (Sek.)
1	27	6.23	1.97	71.4	539.4
2	34	5.82	1.83	69.3	663.3
3	26	7.30	2.04	54.6	504.6
4	22	6.49	2.05	75.8	454.8
5	31	6.19	1.85	66.6	606.6
6	26	6.13	2.00	43.5	493.5
7	26	6.24	2.01	59.1	509.1

Tabelle 4.16: Fehler- und Zeitstatistik der Segmentierung und Bestrahlung. Die maximale und mittlere Abweichung errechnet sich als Prozentwert vom ursprünglichen Wert der Intensitätsverteilung. Die Gesamtbestrahlungszeit berücksichtigt die Strahlzeit, die Zeit für die Lamellenbewegungen und die Zeit, die zwischen den Segmenten zum Überprüfen und Protokollieren benötigt wird.

auf 15 Stufen beschränkt. Des Weiteren wurden bei den Optimierungseinstellungen in IMFAST die Optionen „Mehr Extraktionen verwenden“, „Schicht für Rest“ und „Grobe Auswertefunktion“ angewählt.

IMFAST erzeugte aus den 7 Fluenzverteilungen 192 Segmente. Die daraus resultierende Gesamtbestrahlungszeit, die IMFAST ermittelte, betrug ca. 64 Minuten. Die Gesamtbestrahlungszeit beinhaltet neben der reinen Strahlzeit auch die Zeit für die Lamellenbewegungen und die Zeit, die zwischen den Segmenten zum Überprüfen und Protokollieren benötigt wird. In Tabelle 4.16 ist die Fehler- und Bestrahlungszeitstatistik aufgeführt. Aus der Segmentierung der Intensitätsverteilungen resultierte ein mittlerer Fehler aller Felder von 1.96% und eine maximale Abweichung von 7.3%.

Um zu untersuchen, wie sich die Umsetzung der Fluenzverteilungen in Bestrahlungssegmente mit IMFAST auf die Dosisverteilung auswirkt, wurde der segmentierte Plan in IKO importiert und mit XVMC eine MC-Simulation durchgeführt. Die daraus resultierenden DVHs der VOIs sind in Abbildung 4.60(a) bis (d) dargestellt. Darüberhinaus zeigt Abbildung 4.60 die DVHs des nichtsegmentierten, optimalen Plans.

Die größten Abweichungen zwischen den Dosisverteilungen traten im Zielvolumen auf. Die Dosisverteilung des PTVs wurde durch die Segmentierung etwas inhomogener. So erhielt ein PTV Anteil von 5% eine Dosis über 107%. Es ergab sich ein Dosismaximum von 113%, welches im optimierten Plan noch bei 107% lag. Ebenso erhöhte sich der Volumenanteil mit einer Unterdosierung unter 95% der Referenzdosis von 91 auf 80%. Im Rückenmark waren die Dosisunterschiede geringer. Jedoch zeigte sich auch hier ein Anstieg des Volumens mit höheren Dosen. Das Dosismaximum erreichte 83% und 9% des Rückenmarksvolumens wurde mit einer Dosis von mehr als 75% belastet. Im Vergleich hierzu lag das Maximum im optimierten Plan noch bei 79% und nur 5% des Volumens erhielten eine Dosis über 75%. Demgegenüber zeigte das DVH der linken Parotis eine Verschiebung hin zu geringeren

Dosiswerten.

Die Dosisdifferenzen resultieren zum einen aus den Intensitätsabweichungen zwischen den Segmenten und der optimierten Fluenzmatrizen und zum anderen aus der Tatsache, dass die IKs, die zur Dosisberechnung bei der Optimierung verwendet wurden, anhand offener großer Felder erzeugt wurden und im Gegensatz zur MC-Simulation der Segmente die Streuanteile, die an den Feldkonturen entstehen, nicht berücksichtigen können. Zur Separation der Dosisabweichungen, die aus den Differenzen der Fluenzmatrizen und Segmente in IMFAST resultieren, wurde die Dosisverteilung des segmentierten Plans nicht mit XVMC, welches den korrekten Einfluss der Strahlerkopfes auf die Feldsegmente wiedergibt, sondern mit der IK-Doseengine berechnet. Die entsprechenden DVHs sind ebenfalls in Abbildung 4.60 dargestellt. Die Abweichungen der DVHs der OARs und des UT-Margin zwischen der IK-Berechnungen mit den optimierten Fluenzen und den Feldsegmenten sind sehr gering. Am stärksten wirken sie sich wiederum im PTV aus. Im Vergleich zum optimierten Plan ergeben sich zwar keine höheren Dosen, doch es kommt erneut zur Zunahme unterdosierter Volumenelemente, so dass nur 83% des PTV Volumens eine Dosis mit mehr als 95% erhalten.

Der Unterschied der segmentierten DVHs zwischen der IK-Berechnung und der MC-Simulation resultiert ausschließlich aus der unzureichenden Erfassung des präzisen Einflusses der Feldsegmente auf die Dosisverteilung. Betrachtet man z.B. die DVHs des UT-Margin in Abbildung 4.60(b), so ist die Differenz zwischen MC-Simulation und IK-Berechnung mit den Fluenzmatrizen kleiner als zwischen MC-Simulation und IK-Berechnung, die die Feldsegmente berücksichtigt. Hier haben sich die Fehler kompensiert.

4.4.2 Fehlerabschätzung der IK-Doseengine

Um den Fehler der Dosisverteilungen, die mit der IK-Doseengine gegenüber der genaueren MC-Simulation berechnet wurden, abschätzen zu können, wurden IKs eines $12 \times 12 \text{ cm}^2$ Feldes in einem $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$ großen Wasserphantom erzeugt. Die Voxelauflösung betrug $0.5 \times 0.5 \times 0.5 \text{ cm}^3$. Es wurden nur IKs abgespeichert, deren Voxel sich in einem zentralliegenden $14.5 \times 14.5 \times 14.5 \text{ cm}^3$ großen Teilvolumen des Phantoms befanden. Der statistische Dosisfehler der MC-Simulation bei der IK-Generierung lag bei 1.18%.

Die abgespeicherten IKs dienten zur Berechnung von X-Profilen (Crossplane-Richtung) verschiedener Feldgrößen (1×1 , 3×3 , 5×5 , 7×7 , 9×9 und $11 \times 11 \text{ cm}^2$) bei einer Tiefe von 10 cm. Des Weiteren wurde mit der IK-Doseengine eine Tiefendosiskurve eines $5 \times 5 \text{ cm}^2$ -Feldes und ein X-Profil eines $3 \times 3 \text{ cm}^2$ großen Offaxis-Feldes bestimmt. Alle Berechnungen wurden bei einem FOA von 90 cm durchgeführt. Die mit den IKs berechneten Profile wurden mit den Profilen, die mit VEFM+XVMC simuliert wurden und somit die korrekten Feldkonfigurationen der verschiedenen Felder enthalten, verglichen. Sie sind in Abbildung 4.61 und Abbildung 4.62 dargestellt. Die Kurven wurden auf die Zentralstrahldosis des jeweiligen $11 \times 11 \text{ cm}^2$ -Feldes in einer Tiefe von 10 cm normiert.

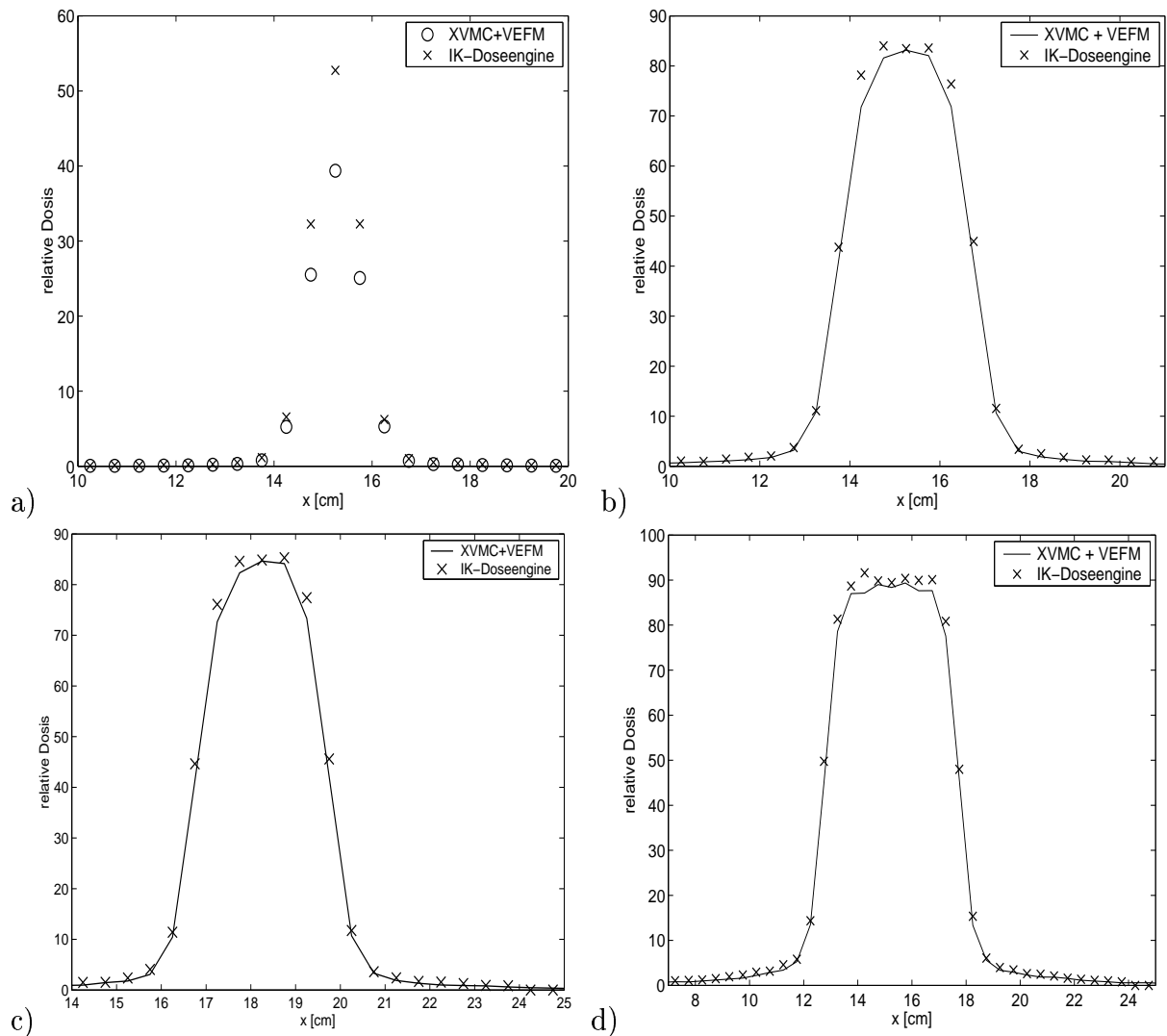


Abbildung 4.61: Vergleich der Profile (1 x 1(a), 3 x 3(b), 3 x 3 Offaxis (c) und 5 x 5 (d), die mit XVMC und der IK-Doseengine berechnet wurden. Die IK wurden mit einem Feld von 12 x 12 cm² erzeugt. Die relativen Dosen sind auf die Zentralachse des 11 x 11-Feldes bei einer Tiefe von 10 cm normiert. Der Zentralstrahl liegt bei x=12.5 cm.

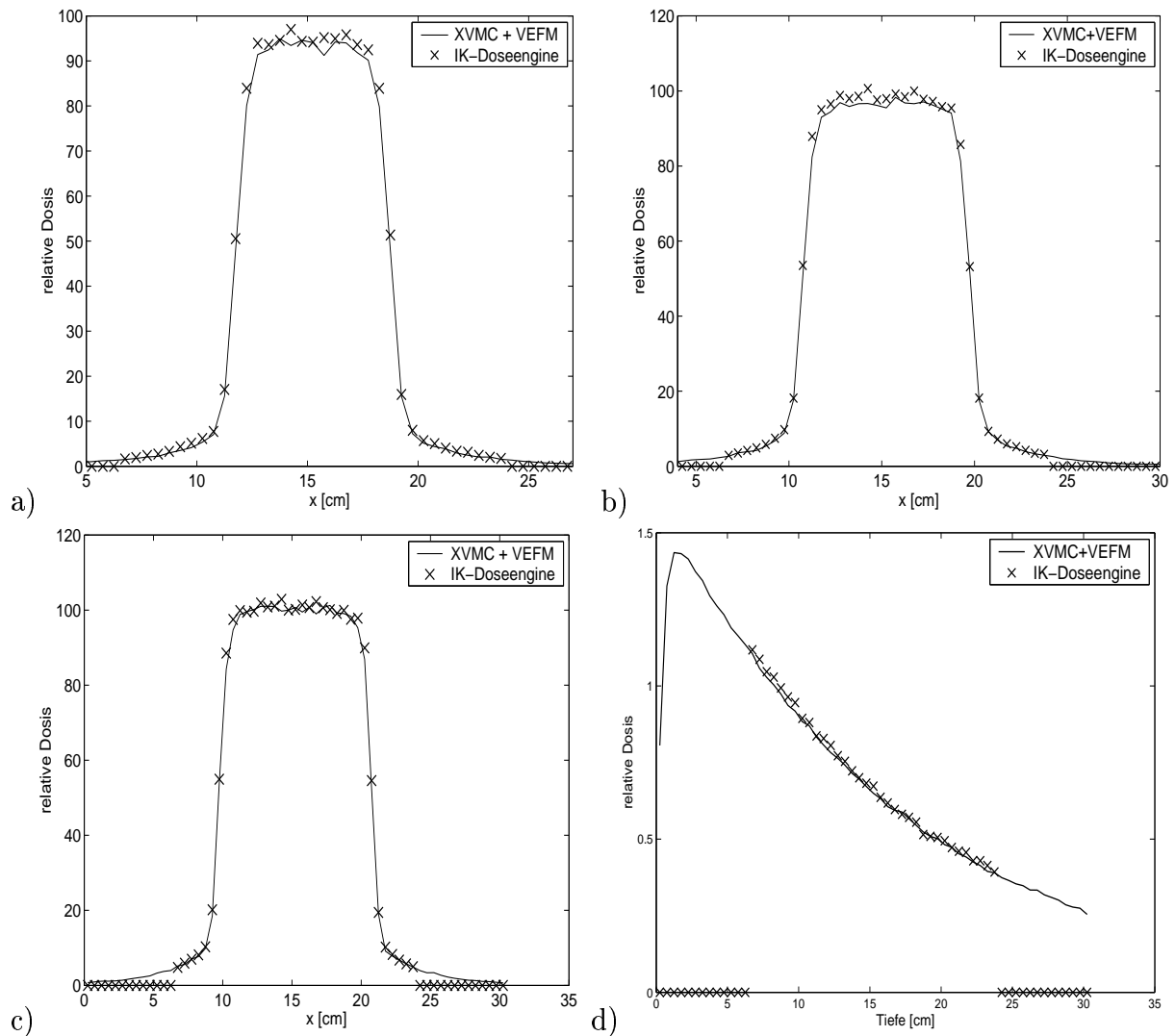


Abbildung 4.62: Vergleich der Profile (7×7 (a), 9×9 (b) und 11×11 (c)) und Tiefendosiskurve (d) eines 5×5 -Feldes, die mit XVMC und der IK-Doseengine berechnet wurden. Die IK wurden mit einem 12×12 -Feld erzeugt. Die relativen Dosen sind auf die Zentralachse des 11×11 -Feldes bei einer Tiefe von 10 cm normiert. Der Zentralstrahl liegt bei $x=12.5$ cm.

Feld- nummer	Segment- anzahl	max. Spitzen- abweichung (%)	mittl. Spitzenab- weichung (%)	Strahlzeit (Sek.)	Gesamtzeit (Sek.)
1	13	5.1	2.2	62.0	278.4
2	21	5.26	2.43	57.6	417.6
3	15	6.35	1.9	50.7	302.7
4	15	5.0	1.95	60.0	312.0
5	16	8.0	2.2	65.4	335.4
6	15	5.17	2.68	41.1	293.1
7	15	6.25	1.96	44.7	296.7

Tabelle 4.17: Fehler und Zeitstatistik der Segmentierung und Bestrahlung eines Plans ohne Glättungs-Constraint. Die maximale und mittlere Spitzenabweichung errechnet sich als Prozentwert vom Spitzenwert der Intensitätsverteilung. Die Gesamtbestrahlungszeit berücksichtigt die Strahlzeit, die Zeit für die Lamellenbewegungen und die Zeit, die zwischen den Segmenten zum Überprüfen und Protokollieren benötigt wird.

Die Abweichungen der Profile waren mit Ausnahme des $1 \times 1 \text{ cm}^2$ -Feldes, bei dem Differenzen von mehr als 10% im Zentralstrahl auftreten, sehr gering. Sowohl im Zentralstrahl wie auch im Halbschattenbereich und außerhalb des Feldes zeigte sich eine gute Übereinstimmung zwischen IK-Berechnung und der MC-Simulation. Die Bereiche mit den jeweils größten Abweichungen befinden sich an den Profilschultern. Hier überschätzen die IK-Profile den eigentlichen Dosisverlauf. Dieser Effekt wird umso kleiner, je größer die Felder werden. Beim $11 \times 11 \text{ cm}^2$ Feld sind die Dosisprofile nahezu identisch. Der Vergleich eines $3 \times 3 \text{ cm}^2$ großen Offaxis-Feldes (Abbildung 4.61(c)) zeigte den gleichen Effekt. Auch hier wurde an den Feldrändern eine zu hohe Dosis bestimmt. Die in Abbildung 4.62(d) dargestellten Tiefendosiskurven der IK- und MC-Simulation, die im Zentralstrahl bestimmt wurden, weisen eine gute Übereinstimmung auf. Die Punkte der IK-Kurve, die oberhalb einer Tiefe von 7 cm bzw. unterhalb von 23 cm liegen, befanden sich außerhalb des Phantomvolumens, für das IKs generiert wurden, so dass für diesen Bereich die IK keinen Beitrag zur Tiefendosiskurve liefern.

4.4.3 Segmentierung eines 7-Felder HNO-Plans mit und ohne Glättungsconstraint

Der in Kapitel 4.4.1 präsentierte 7-Felder HNO-Fall, der mit einer physikalischen Zielfunktion optimiert und segmentiert wurde, ist ebenfalls mit Simulated Annealing und der EUD-basierten Objective Function (F#3) und zusätzlichem Glättungs-Constraint geplant worden. Neben der Risikoorgane Rückenmark und linke Parotis wurde UT-Margin hinzugenommen. Mit Ausnahme der Diskretisierung der importierten Intensitätsverteilung, die auf 10 limitiert wurde, und das Setzen der Reduzierung der Flussfehlerkorrektur auf den maximalen Fehler, wurden die restlichen Optionen für eine erneute Segmentierung des physikalisch optimierten 7-Felderplans übernommen. Die Fehlerstatistik und die Strahl-

Feld- nummer	Segment- anzahl	max. Spitzenab- weichung (%)	mittl. Spitzen- weichung (%)	Strahlzeit (Sek.)	Gesamtzeit (Sek.)
1	15	5.0	2.0	87.0	339.0
2	16	5.0	2.13	102.0	372.0
3	14	5.0	2.19	87.0	321.0
4	18	5.0	1.66	102.0	408.0
5	28	5.0	1.69	129.0	615.0
6	14	5.0	1.98	75.0	309.0
7	13	5.0	1.9	63.0	279.0

Tabelle 4.18: Fehler und Zeitstatistik der Segmentierung und Bestrahlung eines Plans mit Glättungs-Constraint. Die maximale und mittlere Spitzenabweichung errechnet sich als Prozentwert vom Spitzenwert der Intensitätsverteilung. Die Gesamtbestrahlungszeit berücksichtigt die Strahlzeit, die Zeit für die Lamellenbewegungen und die Zeit, die zwischen den Segmenten zum Überprüfen und Protokollieren benötigt wird.

bzw. Gesamtbestrahlungszeiten sind in Tabelle 4.17 aufgeführt. IMFAST erzeugte 110 Segmente bei einer Gesamtstrahlzeit von 37 Minuten.

Mit unveränderten Einstellungen wurde der EUD-basierte 7-Felderplan, der das zusätzliche Glättungs-Constraint enthielt, segmentiert. Der resultierte Plan bestand aus 118 Segmenten. Die geschätzte Gesamtbestrahlungszeit betrug 44 Minuten. Die Strahlzeiten und Gesamtzeiten der einzelnen Felder sind in Tabelle 4.18 aufgeführt. Beim Vergleich der mittleren und maximalen Spitzenabweichung beider Segmentierungen zeigt sich, dass im Falle des Plans mit Glättungs-Constraint die Abweichungen etwas geringer sind.

Die größere Anzahl der Segmente und die damit verbundene längere Gesamtbestrahlungszeit des EUD-basierten Plans ergaben sich aus der Segmentierung der Fluenzverteilung von Feldnummer 5, die im Vergleich zu den anderen Einstrahlrichtungen aus fast doppelt sovielen Segmenten zusammengesetzt wurde. Mit einer denkbaren separaten Segmentierung dieses Feldes bei veränderten Optionen könnte die Segmentanzahl jedoch reduziert werden.

Für beide Pläne wurden jeweils drei Dosisverteilungen berechnet: zum einen eine Verteilung, die mit der IK-Doseengine und den optimierten Fluenzverteilungen erstellt wurde, sowie mit dem segmentierten Plan anhand der IKs und schließlich eine XVMC Vorwärtsrechnung mit den Feldsegmenten. Anhand Abbildung 4.63 wird deutlich, dass im Falle einer Optimierung ohne Glättungs-Constraints vor allem im PTV Unterschiede im DVH-Verlauf der verschiedenen Berechnungsmethoden auftreten. Wie die DVHs in Abbildung 4.64 mit Constraint zeigen, sind die Abweichungen der verschiedenen Berechnungsmethoden wesentlich geringer wie bei der Optimierung ohne Glättungs-Constraint. Die DVHs der IK-Berechnungen stimmen sehr gut überein. Die größten Differenzen traten im PTV und dem UT-Margin zwischen den IK-Berechnungen und der MC-Simulation auf. Hier ist die MC-Dosisverteilung im PTV unwesentlich inhomogener als die IK-Dosisverteilungen

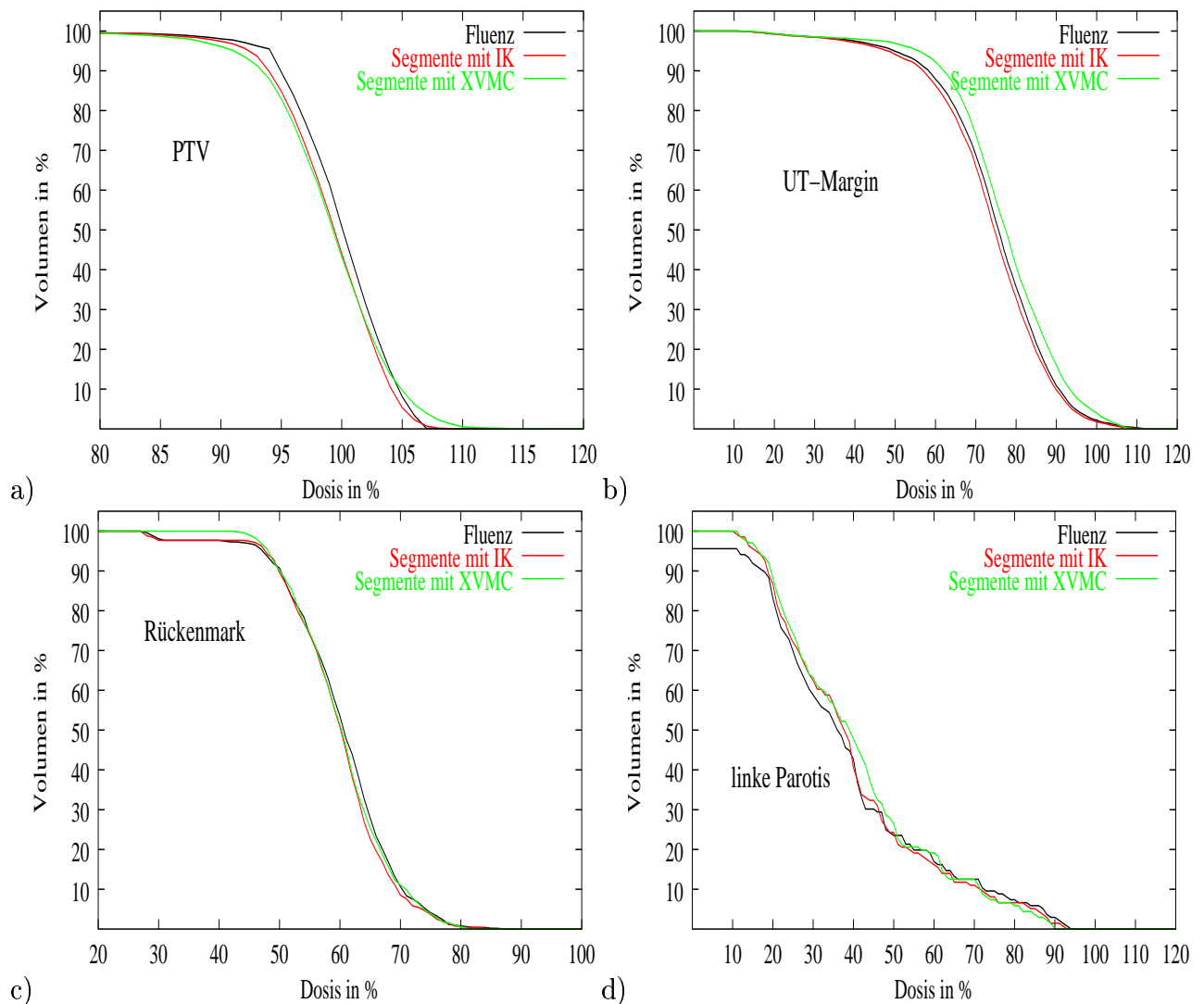


Abbildung 4.63: DVHs eines 7-Felder HNO-Plans ohne Glättungs-Constraint. Die Dosisverteilungen wurden mit IK-Doseengine für die optimierte (schwarz) und segmentierte Fluenzverteilung (rot) sowie einer MC-Simulation mit VEFM+XVMC der Segmente (grün) bestimmt.

und im UT-Margin tendiert die Verteilung der MC-Berechnung zu geringfügig höheren Dosen.

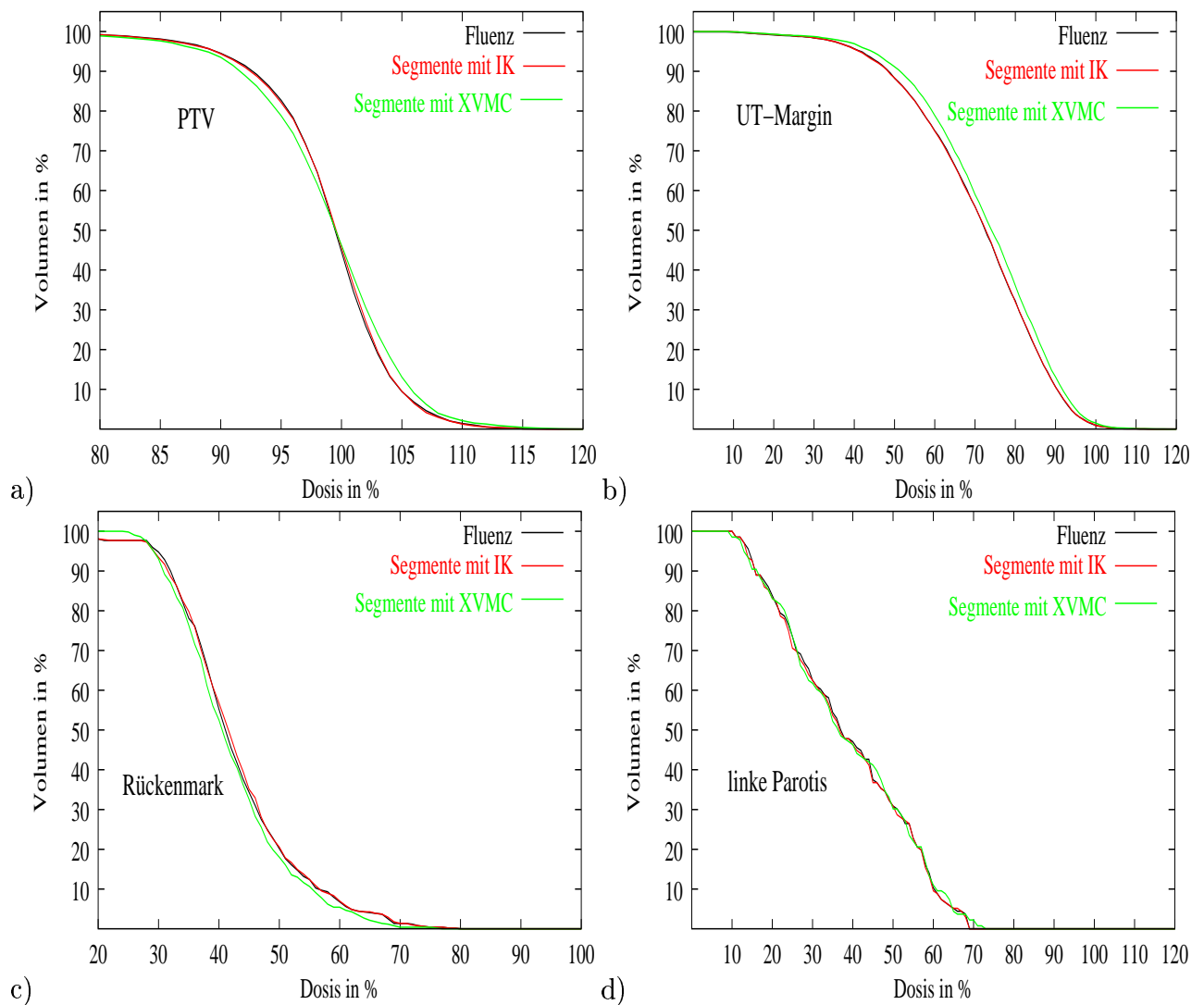


Abbildung 4.64: DVHs eines 7-Felder HNO-Plans mit Glättungs-Constraint. Die Dosisverteilungen wurden mit IK-Doseengine für die optimierte (schwarz) und segmentierte Fluenzverteilung (rot) sowie einer MC-Simulation mit VEFM+XVMC der Segmente (grün) bestimmt.

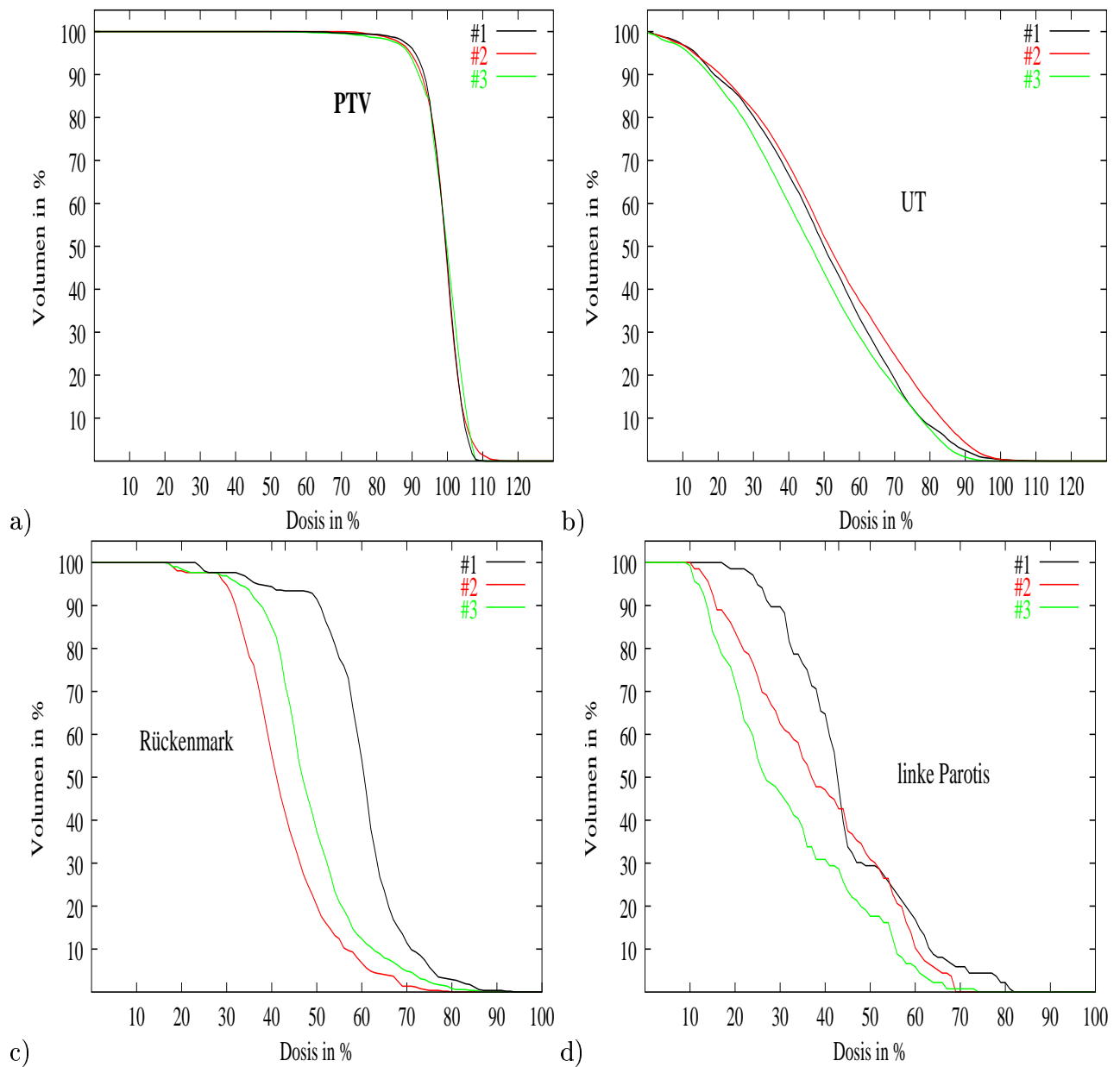


Abbildung 4.65: DVHs einer physikalischen (#1), einer biologischen (#2) und einer gemischten Zielfunktion (#3) eines 7-Felder HNO-Falles.

4.5 Vergleich physikalischer und biologischer Optimierung

In diesem Kapitel werden drei Pläne eines HNO-Patienten verglichen, die mit unterschiedlichen Zielfunktionen optimiert wurden. Die 7 Einstrahlrichtungen sind wiederum räumlich gleichverteilt mit Gantrystellungen bei 0° , 51.4° , 102.9° , 154.3° , 205.7° , 257.1° und 308.6° . Im Plan #1 wurde eine physikalische Zielfunktion definiert. Die Optimierung erfolgte mit dem FSQP Gradientenverfahren. In Plan #2 wurde die EUD-basierte Ziel-

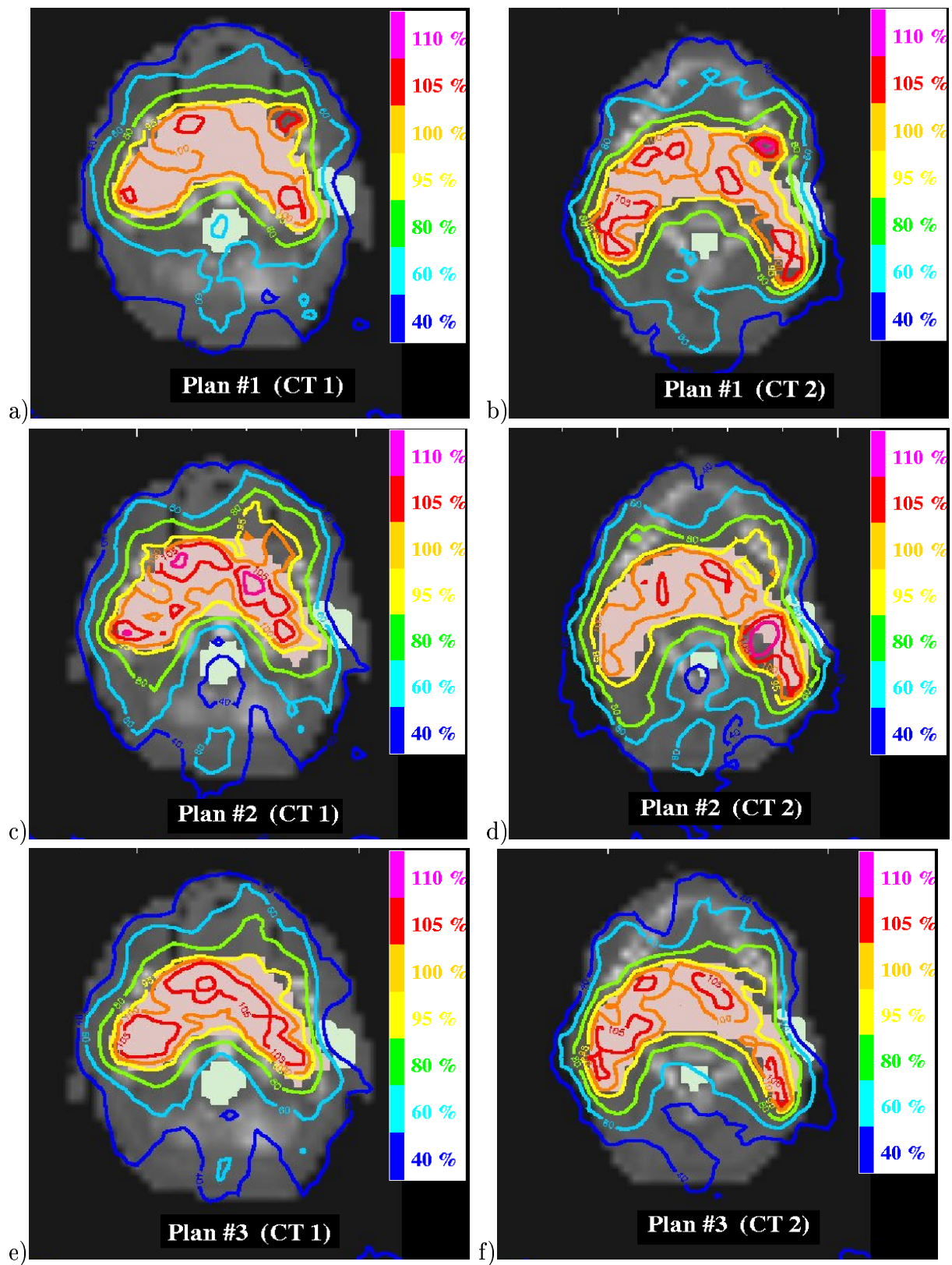


Abbildung 4.66: Dosisverteilung zweier transversaler Schichten von Plan #1 ((a) und (b)), Plan #2 ((c) und (d)) und Plan #3 ((e) und (f)).

funktion Gl.4.4 verwendet. Die Zielfunktion des Plans #3 bestand aus einer gemischten Bewertungsfunktion, wie sie in Gleichung 4.5 formuliert wurde. Für das PTV wurden Dosis-basierte und für die OARs EUD-basierte Kriterien formuliert. Neben den kritischen Strukturen des Rückenmarks und der linken Parotis wurde in allen Plänen das UT-Margin mitoptimiert und auf das Glättungs-Constraint verzichtet. Die Optimierung in Plan #1 unterscheidet sich von den Plänen der vorherigen Kapitel dadurch, dass in der Zielfunktion für OARs der zusätzliche Term aus Gleichung 3.57 integriert wird. Dieser Zusatzterm soll dazu führen, dass neben dem Einhalten der DV-Constraints die Dosis in den kritischen Strukturen so gering wie möglich ist.

Alle drei Pläne erfüllten die vorgeschriebenen Constraints. Die in Abbildung 4.65(a) dargestellten DVHs des Zielvolumens zeigen nur geringfügige Unterschiede. In Plan #1 und #3, die eine physikalische Bewertung des PTV beinhalten, liegt das Dosismaximum im PTV bei 107%. In Plan #2 ist es dagegen mit 113% am höchsten. Plan #3 weist die stärkste Unterdosierung im PTV auf, die allerdings nur unwesentlich höher als in Plan #1 und #2 ist. So erhalten 94% des PTVs eine Dosis über 90%. In Plan #2 sind es 95% und in Plan #1 97%. Die Dosisverteilungen im gesamten UT, wie anhand des DVHs in Abbildung 4.65(b) zu sehen ist, unterscheiden sich nur gering.

Die größten Abweichungen zeigten sich bei den Dosisverteilungen des Rückenmarks (Abbildung 4.65(c)) und der linken Parotis (Abbildung 4.65(d)). Vor allem im Rückenmark aber auch in der Parotis erwies sich die Optimierung mit den EUD-basierten Constraints als erheblich effektiver. So erhalten in Plan #2 nur 5% des Rückenmarksvolumens eine Dosis über 60%. In Plan #3 sind es 12% und in Plan #1 über 40%. Bei der physikalischen Optimierung ergibt sich ein Dosismaximum von 85% bei Plan #3 von 80%. Die beste Lösung bezüglich der Rückenmarkschonung erzielt hingegen Plan #2 mit einem Dosismaximum von 72%. Die Parotisbelastung mit mehr als 43% der Referenzdosis liegt in Plan #1 und #2 bei 40% des Volumens und in Plan #3 etwa 25%. Mit einem Dosismaximum von 68% in Plan #3 bzw. 74% in Plan #2 kann die Parotis im Vergleich zum physikalisch optimierten Plan #1 mit einem Maximum von 82% entscheidend reduziert werden.

Aus strahlentherapeutischer Sicht sind die Pläne bezüglich der Dosisverteilung im Zielvolumen trotz geringer Dosisüberhöhungen in Plan #2 gleichwertig und erzielen zufriedenstellende Ergebnisse. Betrachtet man die kritischen Strukturen, so erweisen sich die Pläne #2 und #3 als offensichtlich günstiger. In Plan #2 erhält das Rückenmark eine bessere Schonung als Plan #3. Die Dosis der linken Parotis konnte dagegen in Plan #3 stärker reduziert werden. Dies hat allerdings zur Folge, dass, wie in Abbildung 4.66 zu sehen ist, wo zwei ausgewählte Transversalschichten dargestellt werden, die Dosis in Plan #3 im Bereich des angrenzenden PTVs etwas stärker einbricht als in Plan #2.

Beim Vergleich der Isodosen zeigt sich die ausgeprägtere Dosisinhomogenität der rein EUD-basierten Optimierung. Es treten wesentlich höhere heiße Dosisareale im PTV auf. Diesbezüglich ist Plan #3 am homogensten. Zudem sind hier auch keine Hot-Spots und 95%- Isodosen im UT sichtbar. In Plan #1 ergeben sich oberhalb der linken Parotis kleine

Bereiche mit Dosen über 105%.

Bei der Beurteilung, welcher Plan die beste Lösung darstellt, würde die Entscheidung auf Plan #2 oder #3 fallen. Abschließend müsste jedoch aus strahlentherapeutischer Sicht bewertet werden, ob die durch die bessere Parotisschonung in Plan #3 entstehende Unterdosierung im PTV akzeptiert werden kann.

4.6 Vergleich von IKO mit einer linearen Programmierungsmethode

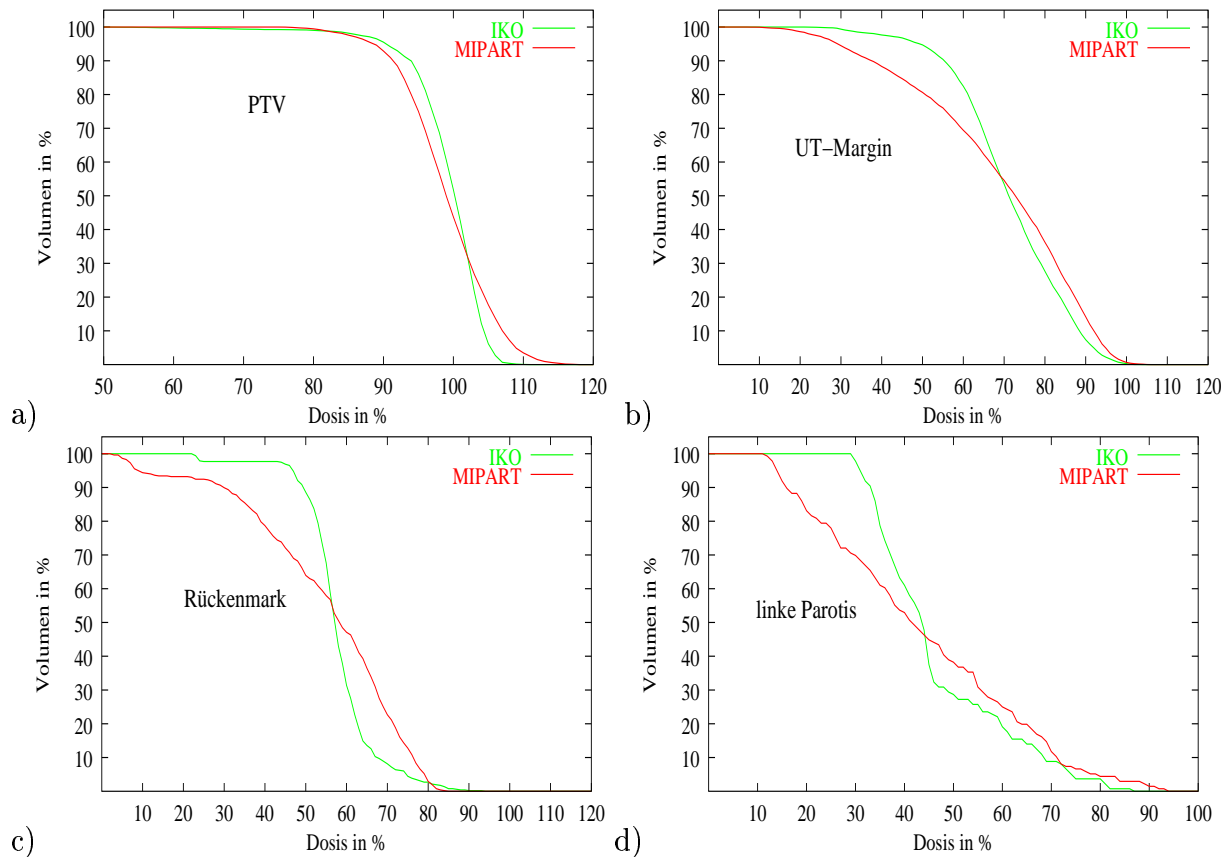


Abbildung 4.67: DVH des PTVs (a), UT-Margin (b), Rückenmark (c) und linke Parotis (d) eines HNO Falles optimiert mit IKO (grün) und MIPART (rot)

Das an der TU München am Lehrstuhl für Informatik entwickelte inverse Planungssystem MIPART verwendet zur Optimierung eine lineare Programmierungsmethode [60]. Die lineare Optimierung besteht aus der Suche nach einem Minimum bzw. Maximum einer vorgegebenen linearen Zielfunktion in einem durch lineare Constraints begrenzten Lösungsraum. Die Constraints werden dabei als Gleichungen oder/und Ungleichungen gegeben. Es ist ein deterministisches Verfahren, das nur zu einer Lösung führt, falls alle Nebenbedingungen erfüllt werden, ansonsten bricht der Suchlauf ab. In MIPART ist zur Vermeidung eines Optimierungsabbruchs eine Einteilung der VOIs in kritische und sehr kritische Strukturen eingeführt. Der Unterschied liegt dabei in der Toleranz der Überschreitung von Dosisgrenzen. So gestattet das System, dass die Nichterfüllung der Constraints kritischer VOIs bis zu einem bestimmten Grad gestattet wird.

MIPART enthält einen sehr vereinfachten Dosisberechnungsalgorithmus, der im Wesentlichen nur aus dem Abstandsquadratgesetz besteht und deshalb für klinische Zwecke un-

geeignet ist. Zum Vergleich der Optimierungsmethode der linearen Programmierung mit dem Gradientenverfahren in IKO wurden die IKs eines HNO-Planes mit 7 koplanaren Einstrahlrichtungen berechnet und an MIPART zur Dosisberechnung übertragen. Die Gantrywinkel waren 90°, 120°, 150°, 210°, 240° und 270°. Die Zielkriterien waren für beide Systeme identisch festgelegt. So wurden für das PTV eine untere Grenze von 95% und eine obere Grenze von 107% vorgegeben. 30% der Parotis sollte nicht mehr als 43% Dosis erhalten. Für das Rückenmark wurden allerdings unterschiedliche Kriterien gesetzt. So wurde mit einer Dosisgrenze von 80% in MIPART ein Dosismaximum-Constraint verwendet und im Falle von IKO ein DV-Constraint, das der Optimierung erlaubte, dass 5% des Rückenmarksvolumens mehr als 75% Dosis erhalten durfte aber nicht mehr als ein Dosismaximum von 85%.

Die DVH-Kurven des PTVs in Abbildung 4.67 zeigen für den MIPART-Plan einen inhomogeneren Verlauf, der Dosismaxima bis zu 115% erreicht. Nur etwa 75% des Zielvolumens erhalten eine Dosis über 95% bzw. 95% des Zielvolumens eine Dosis über 90%. Das DVH im IKO-Plan ist steiler und erfüllt die Bedingung, eine Maximaldosis von 107% nicht zu überschreiten. Mit 90% des PTVs erhält ein erheblich größerer Volumenanteil eine Dosis über 95%. Die Dosisverteilung im UT-Margin ist vergleichbar. Beide Pläne ergeben einen Maximalwert von ca. 100%. So belastet der IKO-Plan einerseits ein geringfügig größeres UT-Margin-Volumen mit Dosen bis 70%, andererseits ist der Volumenanteil in IKO mit Dosen über 70% kleiner als im MIPART-Plan.

Der DVH-Verlauf der linken Parotis ist aus medizinischer Sicht durchaus vergleichbar. Dennoch wird im IKO-Plan ein niedrigeres Dosismaximum erreicht und im Dosisbereich über 43% wird ein geringeres Volumen belastet als im MIPART-Plan. Die DVH-Kurven des Rückenmarks zeigen, dass der MIPART-Plan das Constraint der Maximaldosis von 80% nicht vollständig erfüllt. Das etwas schwächer formulierte Zielkriterium des IKO-Plans, ein Maximum mit 85% zu gestatten, das auch eingehalten wird, würde zunächst vermuten lassen, dass daraus ein schlechterer Plan resultieren würde, doch mit dem zusätzlichen DV-Constraint wird der Dosisanteil im für das Rückenmark sehr kritischen Bereich bei 70 bis 75% gegenüber dem MIPART-Plan erheblich reduziert. So erhält im MIPART-Plan ein Rückenmarkanteil von über 20% eine Dosis über 70%, im IKO-Plan hingegen nur 8%.

Die bessere Einhaltung der Zielkriterien für das PTV und vor allem die geringere Unterdosierung im PTV sowie die bessere Schonung des Rückenmarks, sprechen für eine bessere klinische Eignung des IKO-Plans.

Kapitel 5

Diskussion

Eine der vielversprechensten Entwicklungen in der Strahlentherapie ist die Anwendung intensitätsmodulierter Strahlenfelder, die sich durch das Potential zur Dosisescalation im Planungszielvolumen bei gleichzeitiger Schonung der Risikoorgane und des Normalgewebes auszeichnet. Dies stellt allerdings besonders hohe Anforderungen an die Genauigkeit der Dosisberechnung. So wurde bei einer Untersuchung des systematischen Fehlers und des Konvergenzfehlers eines Collapsed Cone Algorithmus gegenüber einem MC-Codes ein systematischer Fehler von 1-3% und ein Konvergenzfehler von 3-8% festgestellt [72]. Diese Fehler beziehen sich ausschließlich auf die Tumorregion. Im Normalgewebe traten systematische Fehler bis zu 8% und Konvergenzfehler bis zu 30% auf. Bei Verwendung von weniger genauen Algorithmen wie z. B. Pencil Beam ist mit wesentlich höheren Fehlern zu rechnen. Diese resultieren aus fehlendem Sekundärelektronengleichgewicht, wie in Grenzgebieten mit unterschiedlicher Gewebedichte, Aufbauregionen und Bereichen mit starker Außenkonturkrümmung. Durch Verwendung einer Monte-Carlo Doseengine mit entsprechendem Strahlerkopfmodell sind diese Fehler minimierbar. Derzeit existiert jedoch kein einziges kommerzielles inverses Planungssystem mit integriertem MC-Code. Und selbst unter den akademischen Eigenentwicklungen befinden sich mit Ausnahme des HYPERION Systems [11] ausschließlich Systeme mit ungenaueren Dosisberechnungsmethoden wie z.B. Pencil Beam oder Collapsed Cone. HYPERION verwendet hingegen erst in einem zweiten Optimierungsschritt einen MC-Algorithmus zur Dosisberechnung, bei dem die erzeugten Segmente nachoptimiert werden. Damit ist IKO das weltweit einzige iTPS, dessen dreidimensionale Dosisberechnung in allen inversen Planungsstufen auf einer MC-Simulation basiert.

Die dafür notwendige Genauigkeit des implementierten XVMC Codes wurde anhand von Messungen und Vergleichsrechnungen mit EGS4 [124], der als goldener Standard der MC-Codes in der Strahlentherapie bezeichnet wird, dreidimensionaler Dosisverteilungen in Phantomen, die aus Wasser und menschlichem Gewebe mit sehr extremen Dichteunterschieden wie Lunge und Knochen bestanden, gezeigt [51]. Die Rechenzeiten mit XVMC gegenüber EGS4 konnten um einen Faktor von 15 bis 20 verkürzt werden. Die

Kommissionierung und Verifikation des verwendeten Strahlerkopfmodells VEFM für einen Elektronenlinearbeschleuniger Primus Siemens für 6MV Photonen wurde in Kapitel 4.1.1 und 4.1.2 demonstriert. So zeigten gerechnete Profile und Tiefendosiskurven verschiedener Feldgrößen eine gute Übereinstimmung mit gemessenen Kurven. Die Differenzen der ermittelten Outputfaktoren der Felder von 2×2 bis 40×40 cm² zwischen Simulation und Messung betrug weniger als 1.8%. Die Resultate der Verifikation von VEFM angewandt auf den Beschleuniger Primus entsprechen denen, die mit einem MD2 (Siemens) und eines SLi plus Beschleunigers (Elekta) erzielt wurden [52]. Wie bei den Outputfaktoren des SLi plus erhält man die größten Differenzen zwischen Messung und Berechnung bei sehr kleinen Feldern. Ebenso wie Strahlerkopfmodelle konventioneller Dosisberechnungsalgorithmen, basiert VEFM auf Luft- und Wassermessungen, die mit nur wenigen Parametern bezüglich des Beschleunigers anzupassen sind. Die mit TMS 6.1 (Nucletron B.V.) ermittelten Outputfaktoren zeigten wie das VEF Modell die größten Abweichungen im Vergleich zu den Gemessenen bei kleinen Feldsegmenten. Demgegenüber zeigten bei einem Elekta Beschleuniger Vergleiche von VEFM mit dem sehr genauen MC-Kopfmodell BEAMnrc, dass die Dosisberechnungen von VEFM+XVMC nicht wesentlich von den BEAMnrc-Berechnungen abweichen [52].

Bei der Kommissionierung von VEFM+XVMC zeigte sich der Einfluss der verwendeten Detektorgröße und Voxelauflösung. Für Kleinfeldmessungen besteht ein Sekundärelektronenungleichgewicht und steile Dosisgradienten, so dass die Outputfaktormessungen fehlerbehaftet sind. Die Messungen hängen sehr stark vom effektiven Kammervolumen ab, da es zu Sekundärelektronenungleichgewicht kommt, falls die halbe Feldgröße kleiner als die mittlere laterale Reichweite der Sekundärelektronen in Wasser ist. Wie eine Untersuchung gemessener und MC-simulierter Outputfaktoren ergab [58], sind die Einflüsse des Detektorvolumens erst bei Feldgrößen kleiner gleich 1×1 cm² signifikant. So ergaben sich bei einem 1×1 cm² Feld Abweichungen in den Outputfaktoren von über 35%, die mit verschiedenen Detektoren (Diode, Diamant, Pin-Point- und Ionisationskammer) gemessen wurden. Für Feldgrößen mit mindestens 2×2 cm² lagen die Abweichungen unter 3% zwischen den einzelnen Messungen und MC-Simulationen, wie in Kapitel 4.1.1 und 4.1.2 dargestellt wurde. So ergaben sich beim Vergleich der mit VEFM berechneten Outputfaktoren und mit einer Pin-Point-Kammer (PTW, 31006, 0.015 cm³), einem Diamantdetektor (PTW, 60003, $0.2 \times \varnothing 2.6$ mm) und einer Ionisationskammer mit einem Kammervolumen von 0.13 cm³ gemessenen Outputfaktoren nur geringe Unterschiede. Bei Untersuchungen von minimalen Feldsegmenten mit Feldbreiten von 1 cm, wie z.B. in Abbildung 4.16, zeigten sich signifikante Abweichungen von über 10% sowohl zwischen Messungen mit verschiedenen Detektoren als auch zwischen Messungen und Rechnungen.

Dies führt zum einen zu Ungenauigkeiten der Dosisberechnung von IMRT-Bestrahlungsplänen, die in der Regel sehr kleine Feldsegmente enthalten können, zum anderen aber auch zu Unsicherheiten bei deren dosimetrischen Verifikation. Bei sehr kleinen Feldern muss somit eine genügend kleine Sonde verwendet werden, die das Modell richtig kommissioniert und somit die realen Verhältnisse nicht falsch abbildet. Jedoch besit-

zen solch kleine Segmente meist einen relativ geringen Anteil der Gesamtfluenz, so dass sich deren Fehler sowohl in der Dosisberechnung also auch in der Verifikation nicht signifikant auswirken. Eine denkbare Lösung besteht in der Limitierung der Feldsegmente auf eine Mindestgröße, deren resultierende Dosisanteile mit ausreichender Genauigkeit verifiziert und simuliert werden können.

Aufgrund der hohen Genauigkeit von XVMC und der Implementierung des verifizierten Gesamtsystems VEFM+XVMC stellt IKO ein System dar, das sowohl zur Untersuchung von Dosisberechnungen konventioneller TPS als auch zur Simulation möglicher Fehlerquellen bei der IMRT herangezogen werden kann. Hierfür ist die integrierte DICOM-RT-Schnittstelle, die IKO zu einem offenen System macht, eine entscheidende Voraussetzung. In Kapitel 4.1.3 werden die IMRT-Pläne eines HNO-Tumors und eines Prostatakarzinoms, die mit TMS 6.1 erstellt wurden, anhand der berechneten Dosisverteilung mit MC-Simulationen überprüft. Im HNO-Fall weisen die Gewebedichten gegenüber der Bestrahlung im Beckenbereich wesentlich größere Inhomogenitäten auf. Zudem ist im HNO-Fall die Patientenaußenkontur stärker gekrümmt, so dass insgesamt eine ungenauere Dosisverteilung des HNO-Plans zu erwarten ist. Die Monte-Carlo-Vorwärtsrechnungen der Ergebnisse mit TMS konnten die Vermutung bestätigen. Es zeigten sich in der Dosisverteilung des HNO-Plans wesentlich größere Abweichungen zwischen MC-Simulation und der Pencil-Beam-Berechnung. So ergaben sich Abweichungen von -5.3% im PTV und -21.2% im Rückenmark bzw. 23.2% in der rechten Parotis. Dem stehen im Prostataplan durchschnittliche Dosisabweichungen von 1.98% im PTV, 0.01% in der Rektumswand und 9.1% in der Blase gegenüber. Darüberhinaus ist es möglich, mit IKO weitere Fehlerquellen zu untersuchen. So konnte mit der Simulation der Deposition der Lamellen bei der Step-and-Shoot Bestrahlungstechnik der nicht zu vernachlässigende Einfluss der MLC-Positionierungsgenauigkeit auf die Dosisverteilung im Patienten aufgezeigt werden. Um die bekannten Fehler bei der inversen Planung mit konventionellen Dosisberechnungsalgorithmen zu vermeiden, ist es erstrebenswert ein inverses Bestrahlungsplanungssystem mit integrierter MC-Doseengine wie IKO zu verwenden.

Die klinische Anwendbarkeit von IKO anhand eines HNO-Falles konnte in Kapitel 4.2 demonstriert werden. Dabei wurde die Zielfunktion auf physikalische Bewertungskriterien wie Dosisminima, Dosismaxima und Dosis-Volumen-Constraints reduziert. Bei der Wahl der Gradientenmethoden konnte auf den FSQP- bzw. L-BFGS-B-Algorithmus zurückgegriffen werden. Die inverse Planung mit physikalischen Objective Functions ist am weitesten verbreitet und gilt inzwischen als Standardmethode. Vor allem die Optimierung mit Dosis-Volumen-Constraints für die Risikoorgane eröffnet einen großen Spielraum beim Auffinden akzeptabler Lösungen. Der Vergleich der Pläne des HNO-Falles aus Kapitel 4.2.3 mit unterschiedlicher Formulierung der Zielfunktionen bzgl. der VOI-Bewertung zeigt, dass IKO in der Lage ist, die Intensitätsprofile entsprechend der formulierten Zielfunktionen zu optimieren.

Der ausgewählte HNO-Fall stellte ein sehr kompliziertes Beispiel dar, da zum einen das Zielvolumen eine konkave Form aufweist, die das Rückenmark hufeisenförmig um-

schließt, und zum anderen die zu schonende rechte Parotis unmittelbar an das PTV angrenzt. Die direktangrenzende Parotis bewirkt einen sehr steilen Dosisgradienten und führt zwangsläufig entweder zur Underdosierung im Randbereich des Zielvolumens oder zur Überdosierung im Parotisbereich.

Die Rechenzeiten einer Optimierung eines 7-Felder HNO-Plans betrugen mit FSQP ca. 30 Minuten bzw. mit L-BFGS-B ca. 15 Minuten mit einem Intel Pentium 4 Prozessor (CPU 2.4 GHz) bei vorberechneten IKs. Die einmalige Berechnung der IKs mit einem systematischen Fehler von weniger als 1% betrug für diesen Fall etwa 45 Minuten. Mit der Verwendung verschiedener Constraints und Optimierungsmethoden konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe der separierbaren IK-Doseengine eine inverse IMRT-Planung mit sehr hoher Dosisberechnungsgenauigkeit durchführbar ist, ohne dass man erheblich längere Rechenzeiten im Vergleich zu konventionellen Planungssystemen, die wesentlich schlechtere Genauigkeit besitzen, in Kauf nehmen muss.

Bezüglich der realistischen Erwartungshaltung, welche Resultate mit IMRT erzielbar sind, stellt sich bei der Einführung der IMRT in einer Klinik eine wichtige Frage [50]. Es müssen Entscheidungskriterien geschaffen werden, die einen akzeptablen Plan charakterisieren. So liefert z.B. das RTOG-Protokoll H-0022 [137] für Oropharynxkarzinome eine gute Grundlage. Die Zielkriterien für das PTV und die VOIs werden standardisiert und zur Bewertung der optimierten Pläne die folgenden drei Abstufungen festgelegt:

- Es werden alle Zielkriterien erfüllt.
- Die Zielkriterien können innerhalb festgelegter Dosistoleranzen erfüllt werden.
- Keine der aufgeführten Dosisgrenzen können erreicht werden.

Die 5- und 7-Felderpläne in Kapitel 4.2.5 weisen bzgl. der Einhaltung der Zielkriterien der Risikoorgane Rückenmark und linke Parotis akzeptable Dosisverteilungen auf. Zieht man die Kriterien des PTVs heran, so wird in allen Plänen ein Dosismaximum 110% nicht überschritten. Dagegen treten zu erwartende, geringfügige Underdosierungen im PTV-Bereich nahe der zu schonenden linken Parotis auf. Wie in den dargestellten transversalen Dosisverteilung erkennbar ist, weisen die Verteilungen in diesem Bereich einen sehr steilen Dosisgradienten auf. Aus anatomischen Gründen ist in diesem speziellen Fall die Forderung 99% des Zielvolumens mit einer Mindestdosis von 90% zu bestrahlen nicht möglich, ohne die Schonung der linken Parotis zu reduzieren.

Die Einschränkung der IK-Berechnung auf die VOI und den UT-Margin Bereich resultierte ursprünglich aus dem limitierten Arbeitsspeicher des verwendeten Computers. Mit der Anschaffung neuer Hardware mit 1 GB Arbeitsspeicher ist eine Ausdehnung der IK-Berechnung auf das gesamte Patientenvolumen denkbar. Diese würde jedoch im Falle der Berücksichtigung des gesamten Normalgewebe in der Optimierung zu längeren Rechenzeiten führen, die insbesondere bei Simulated Annealing erheblich längere Optimierungsläufe zur Folge hätten. Das bisherige Konzept, das Normalgewebe nur anhand der UT-Margin-Constraints zu berücksichtigen, zeigt wie an den Dosisverteilungen in Kapitel

4.2.5 demonstriert wurde, keinerlei Einschränkungen in Form von sehr heißen Dosisbereichen außerhalb des UT-Margins.

Der FSQP-Optimierungscode gestattet, die Objective Funktion auf verschiedene Art und Weise zu formulieren, z.B. als lineare oder nichtlineare Gleichung oder Ungleichung. Somit ist wie bei dem L-BFGS-B Algorithmus eine korrekte Behandlung der Nichtnegativbedingung der Bixelgewichte möglich. Bei anderen Gradientenverfahren werden hingegen am Ende jeder Iteration alle negativen Bixel zu Null gesetzt. Die Folge dieser Vereinfachung ist, dass die Lösung signifikant vom Optimum abweichen kann [157]. Mit FSQP ist man prinzipiell in der Lage, mehrere Zielfunktionen einer Optimierung in beliebiger Form zu definieren. Mit der Formulierung der Zielfunktion als Ungleichungen bietet sich somit eine Möglichkeit, sogenannte Hardconstraints zu integrieren, die nicht über das Hochsetzen der entsprechenden Gewichtungsfaktoren erzwungen werden. Wie allerdings Kapitel 4.2.4 zeigt, konnten keine akzeptablen Lösungen gefunden werden. Der HNO-Fall mit zwei kritischen Strukturen erwies sich als zu komplex, so dass bei der deterministischen Gradientensuche der Lösungsraum mit der Implementierung von Hardconstraints zu sehr eingeschränkt wird. Eine denkbare Verwendung von Hardconstraints könnte evtl. bei Prostatafällen oder Mediastinumkarzinom erfolgen, die auf Grund der geometrischen Lage und Größe der VOIs weniger kompliziert sind als HNO-Fälle.

Demgegenüber garantieren Lineare Programmierungsmethoden das Einhalten der Constraints. Sie liefern jedoch aufgrund ihrer Vollständigkeitseigenschaft keine Lösung, falls auch nur ein Constraint verletzt wird. Das in Kapitel 4.6 mit IKO verglichene akademische System MIPART [60] umgeht das Problem der Unlösbarkeit der Linearen Programmierung mit einer Segmentierung der Patientenstruktur in verschiedene Kategorien mit unterschiedlicher Priorität. Die Strukturkategorien sind wiederum an feste, nicht zu überschreitende Dosisgrenzen gebunden. Falls dabei keine Lösung gefunden werden kann, werden die Dosisgrenzen solange erhöht bzw. reduziert, bis das System eine Lösung findet. Damit gestattet das Lösungssystem der linearen Programmierung eine notwendige Aufweichung der Zielfunktion, indem der Algorithmus bei den konkurrierenden Prozessen der Erzielung einer Dosisescalation im PTV und einer Schonung der kritischen Strukturen zu einem Kompromiss der Zielkriterien tendiert. Letztendlich resultiert aber daraus, dass die strikte Einhaltung der Zielkriterien nicht mehr garantiert wird, worin der eigentliche Vorteil dieses Verfahrens bestand. Des Weiteren liegt ein wesentlicher Nachteil linearer Programmierungsmethoden in der Limitierung der Zielfunktion auf lineare Bewertungsfunktionen. Dies schließt eine biologische Formulierung aus, was deren Einsatzfähigkeit auf physikalische Zielkriterien reduziert.

Zu den deterministischen Gradientenverfahren stellt die $IMCO_{++}$ eine weitere Methode dar. Es konnten mit $IMCO_{++}$ akzeptable Pläne für HNO-Fälle erstellt werden. Dabei wurde jedoch nur die Schonung des Rückenmarks in die Optimierung berücksichtigt. Mit der Hinzunahme eines zweiten Risikoorgans erwies sich das Optimierungsproblem hingegen als zu komplex, um mit $IMCO_{++}$ zufriedenstellende Dosisverteilungen erzeugen zu können. Die konkurrierenden Prozesse des inversen Problems erschwerten die Optimie-

rung erheblich, so dass die Anwendung von *IMCO++*-Optimierungen auf einfache Fälle beschränkt ist.

Die Anwendung von immer komplexer werdenden Zielfunktionen mit Dosis-Volumen-Constraints oder biologischer Bewertung führt im Allgemeinen zu Lösungsräumen, die nicht konvex sind und in denen lokale Minima auftreten. Die Gefahr, mit Gradientenverfahren in lokalen Minima hängen zu bleiben, ist ein Problem, das klinisch minderwertige Pläne zur Folge haben kann [75, 172]. Eine Alternative stellen hierzu stochastische Optimierungsmethoden dar. So gab es immer wieder Versuche, zur Lösung des inversen Problems Simulated Annealing heranzuziehen. Diese reduzierten sich meist auf zweidimensionale Dosisverteilungen [39] oder 3DCRT Pläne mit Gantrywinkel- und Keilwinkeloptimierung [164, 167, 168]. Mit der Implementierung von Simulated Annealing stellt IKO eine der wenigen iTPS dar, die in der Anwendung von Simulated Annealing in keinsten Weise beschränkt sind. Die Durchführbarkeit wurde in Kapitel 4.3 demonstriert. Zudem ist IKO das weltweit erste System, das eine MC-basierte Dosisberechnungsmethode und ein Simulated Annealing Optimierungsverfahren verwendet.

Im Gegensatz zu deterministischen Verfahren können mit Simulated Annealing selbst nicht-differenzierbare Zielfunktionen optimiert werden. Ein wesentlicher Nachteil von Simulated Annealing ist jedoch die sehr lange Rechenzeit eines Suchlaufs, die um einige Größenordnungen über denen der deterministischen Methoden liegt. So ergaben sich abhängig von der Anzahl der Einstrahlfelder, Größe der Zielvoluminas und Anzahl und Volumen der Risikoorgane sowie Wahl der Simulated Annealing Parameter, wie Anzahl der Moves pro Temperatur und verwendetes Abkühlschemas, Rechenzeiten zwischen 10 und 50 Stunden. Die Optimierungsparameter wie z.B. die Felderanzahl und die VOIs sind vorgegeben. Mit einer geeigneten Zielfunktion und einer sehr hohen Anzahl an Moves pro Temperaturschritt stellt das Auffinden des globalen Minimums oder zumindest ein gegen das globale Minimum konvergierendes lokales Optimum kein schwieriges Problem dar. Es erfordert ausschließlich sehr lange Rechenzeiten. Im Auffinden einer möglichst optimalen Lösung innerhalb einer endlichen Rechenzeit besteht hingegen die eigentliche Herausforderung einer Simulated Annealing-Implementierung. So muss eine Feineinstellung der Parameter erfolgen, die zu angemessenen Rechenzeiten führt, ohne gleichzeitig eventuelle Verschlechterungen der erzielten Lösungen in Kauf nehmen zu müssen. Dies ist unmittelbar mit der Frage nach der klinischen Anwendbarkeit einer Simulated Annealing Optimierung verbunden.

Es ist erstrebenswert, den Algorithmus so rechenzeiteffizient wie möglich zu gestalten. Diesbezüglich wurden z.B. die reihenweise Bixelauswahl statt das Samplen des nächsten Bixels, was zu einer aufwendigeren Bestimmung einer zusätzlichen Zufallszahl führen würde, eingeführt. Zudem ist mit der IK-Doseengine ein sehr schneller Dosisberechnungscode integriert, der aufgrund der linearen Listenstruktur der IK-Speicherung der Anforderung kurzer Zugriffszeiten auf die Kernelinformationen wie geschaffen für Simulated Annealing ist. Ein Nachteil dieser genauen Dosisberechnung besteht allerdings darin, dass bei der Bewertung der Dosisverteilung, die aus dem Samplen eines neuen Bixelgewichts re-

sultiert, minimale Dosisveränderungen durch Streuanteile mitberücksichtigt werden. Dies schlägt sich in längeren Rechenzeiten nieder. Mit der Anwendung des Kernelfilters (siehe Kapitel 4.1.4), der Dosisbeiträge unterdrückt, die kleiner als ein relativer Abschneidewert ik_{cut} sind, steht eine Möglichkeit zur Verfügung, die Rechenzeiten zu reduzieren. Jedoch hätte dies unmittelbar eine Vergrößerung des systematischen und Konvergenzfehlers zur Folge.

Eine weitere Rechenzeiterparnis liegt in der Vereinfachung der formulierten physikalischen Zielfunktionen, was allerdings bei biologischen Zielfunktionen nicht durchführbar ist. Der rechenzeitintensivste Prozess befindet sich jedoch in der Festlegung der Moves pro Temperaturschritt und dem gewählten Abkühlschema. So stellt sich die Frage, bei welcher Temperatur und mit welcher Moveanzahl soll ein Optimierungslauf starten, wie weit soll abgekühlt werden und in welchen Temperaturbereichen müssen die Moves erhöht werden.

Zum Auffinden einer angemessenen Starttemperatur ergibt das in IKO implementierte Verfahren sinnvolle Akzeptanzraten zwischen 80 und 90%. Die Moves pro Temperaturschritt wurden in diesem Temperaturbereich am niedrigsten gewählt, da die Wahrscheinlichkeit, auch schlechtere Zustände zu akzeptieren, noch sehr hoch ist. Die meiste Rechenzeit benötigte Simulated Annealing im Temperaturbereich mit Akzeptanzraten zwischen 30 und 70%. Pro Temperaturschritt wurde hier jedes Bixel über 1000 mal verändert. Die Zielsetzung bestand hierfür, in einen Bereich des Lösungsraums zu kommen, der sich durch sehr breite Täler in der Energielandschaft auszeichnet und in dem sich mit großer Wahrscheinlichkeit das globale Minimum befindet. Für das Auffinden des Optimums ist dies der eigentlich interessante Temperaturbereich. Kühlt man weiter ab, so sinkt die Akzeptanzrate unter 30% und wie anhand der Parameterkurven des Zielfunktionwertes bzw. deren PTV- und OAR-Anteile in den Abbildungen in Kapitel 4.3 erkennbar ist, verändern sich die Zielfunktionwerte nur noch unwesentlich. Als eine rechenzeitreduzierende Methode erwies sich in der zusätzlichen Beschränkung der Bixelgewichte, anstatt die Moveanzahl pro Bixel sehr hoch zu halten. So konnte in diesem ausgewählten Temperaturbereich beim Würfeln eines neuen Bixelgewichts nicht jeder beliebige Wert angenommen werden, sondern nur ein Wert mit einer Abweichung von 30% des aktuellen Bixelgewichts. Daraus resultierte ein Anstieg der Akzeptanzrate und folglich auch die Fähigkeit aus einem lokalen Minimum herauszufinden.

Das Optimierungsproblem der inversen Bestrahlungsplanung kann verschiedene Fehler beinhalten, die dazu führen, dass die Lösung vom wahren Optimum abweicht. So ergibt sich der Konvergenzfehler aus Ungenauigkeiten der Dosisberechnungsalgorithmen [73, 74]. Ein weiterer Fehler entsteht, wenn der Lösungsraum nicht konvex ist und mehrere lokale Optima existieren. In diesem Fall kann der Optimierungsprozess in ein lokales Optimum gelangen. Dieser Fehler wird auch als lokaler Minimafehler bezeichnet [75]. Schließlich stellt die Entartung der Fluenzverteilungen eine zusätzliche Fehlerquelle dar. Dabei ergeben sich bei identischer Zielfunktionsformulierung eine Anzahl von Lösungen bzw. Pläne, die eine ähnliche Dosisverteilung und nahezu gleiche Zielfunktionswerte besitzen, deren

Fluenzverteilungen allerdings voneinander abweichen. Dieser Fehler resultiert daraus, dass die Optimierung auf Grund der Entartung frühzeitig mit dem Erreichen bestimmter Abbruchkriterien beendet wird [75]. Selbst wenn nur ein (globales) Optimum vorhanden ist, kann bei einer hohen Entartung kein exaktes Optimum gefunden werden.

Die Existenz lokaler Extrema kann untersucht werden, indem Optimierungsläufe mit einer hohen Iterationszahl und unterschiedlichen Startkonfigurationen durchgeführt werden, um etwaige verschiedene Lösungen zu erhalten. Demgegenüber zeichnet sich der Effekt der Entartung durch mehrere, klinisch relevante, unterschiedliche Lösungen mit geringen Abweichungen der Zielfunktionswerte aus, die mit Hilfe von Abbruchbedingungen und geringerer Anzahl an Iterationen erzeugt werden.

Die Lösungsräume physikalischer Zielfunktionen wurden von verschiedenen Gruppen auf das Problem lokaler Minima untersucht. Deren Existenz konnte bei Zielfunktionen mit DV-Constraints nachgewiesen werden [43, 75, 99, 143, 172]. Die dabei festgestellten Abweichungen der physikalischen Zielfunktionswerte waren sehr gering und führten nur zu einem kleinen lokalen Minimafehler. Eine klinische Bewertung der verschiedenen lokalen Minima anhand einer TCP und NTCP Auswertung ergaben hingegen signifikante Unterschiede [75].

Bei Untersuchungen der Entartung von Llacer et al [100] und Jeraj et al [75] zeigten sich geringe Abweichungen zur besten Lösung, so dass mit entsprechenden Abbruchkriterien die Anzahl der Iterationen eines Optimierungsdurchlaufs erheblich reduziert werden kann. Ebenso konnte Alber et al [12] einen hohen Entartungsgrad des Lösungsraums feststellen, der sich in der Nähe lokaler Minima durch einen sehr flachen Verlauf auszeichnet.

Mit Ausnahme von Alber et al [12], der wie in dieser Arbeit eine EUD-basierte Zielfunktion verwendet, beschränkten sich die Untersuchungen der anderen Gruppen auf physikalische Zielfunktionen mit DV-Randbedingungen. Mit IKO konnte ebenfalls eine hohe Entartung des Lösungsraums der implementierten EUD-basierten Zielfunktionen mit Hilfe von Simulated Annealing gefunden werden. So zeigt z.B. der Verlauf der Energievarianz in Kapitel 4.3 im Gegensatz zu Simulated Annealing-Anwendungen auf Spingläser, dem Traveling Salesman oder dem Bohrlochproblem, bei denen die Energievarianz einen sehr hohen Peak aufweist, dass für die inverse IMRT-Planung die Energievarianz wesentlich flacher verläuft. Dies deutet darauf hin, dass die Energielandschaft weniger ausgeprägt ist. Es existieren somit viele Lösungen mit unwesentlichen Abweichungen in den Zielfunktionswerten. Des Weiteren besitzen die Kurven der Zielfunktionen, die in den Kapiteln 4.3.2 bis 4.3.4 untersucht wurden, und deren Beiträge des Zielvolumens und der EUD-Verläufe der Risikoorgane in den Bereichen, in denen die Kurven gegen einen Endwert konvergieren und nahezu konstant sind, Akzeptanzraten von über 30%. Das System ist in diesem Temperaturbereich noch nicht eingefroren. Obwohl die Akzeptanzrate noch sehr hoch ist, und demzufolge sehr viele verschiedene Fluenzverteilungen akzeptiert werden, bleiben die Zielfunktionswerte nahezu unverändert.

Andererseits kann der hohe Entartungsgrad des Lösungsraums in IKO bei der Imple-

mentierung des zusätzlichen Glättungsconstraints ausgenutzt werden. So wird im Optimierungsprozess nicht ausschließlich die resultierende Dosisverteilung zur Bewertung herangezogen, sondern mit Hinblick auf eine bessere Umsetzung der Fluenzverteilung bei der Bestrahlung auch der Fluenzprofilverlauf. Auf Grund der hohen Entartung wurden Lösungen mit geglätteten Fluenzverteilungen erzeugt, die keine signifikanten Verschlechterungen der Dosisverteilungen aufwiesen.

Eine umfassende und systematische Untersuchung des lokalen Minimafehlers und des Vergleichs deterministischer Optimierungsmethoden und Simulated Annealing mit identischen Zielfunktionen konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht durchgeführt werden, obwohl sich IKO als ein hervorragend geeignetes Werkzeug herausgestellt hat. In den zitierten Veröffentlichungen konnte die Existenz lokaler Minima bei physikalischen Optimierungen nachgewiesen werden. Llacer et al [100] bewerten deren Auswirkungen bezüglich der klinischen Relevanz auf Grund der geringen Abweichungen der Minima allerdings als nicht signifikant. Demgegenüber stellten Jeraj et al [75] und Wu et al [172] signifikante lokale Minima fest. Zudem ist zu erwarten, dass die Bewertungsfunktionen immer komplexer werden und deren Lösungsräume eine andere Gestalt annehmen könnten. Dies wurde in dieser Arbeit anhand der EUD-basierten Zielfunktionen 4.2 in Kapitel 4.3 verdeutlicht, wobei der Lösungsraum sogar Golfplatzstrukturen annahm, die bezüglich des Auffindens des globalen Minimums ein unlösbares Problem darstellen. Bezüglich der Untersuchung komplexer Suchräume auf lokale Minimastrukturen und Entartungen stellt IKO mit der MC-basierten Doseengine, den deterministischen Optimierungsmethoden und Simulated Annealing ein nahezu ideales System dar.

Die allgemeine Fragestellung, ob die Anwendung der sehr rechenzeitintensiven stochastischen Methode klinische Relevanz besitzt, muss wohl zunächst auf Grund der langen Rechenzeiten und geringen Differenzen lokaler Minima verneint werden. Allerdings müsste die klinische Anwendbarkeit von Simulated Annealing beim Auftreten signifikanter Abweichungen lokaler Minima gegebenenfalls neu überdacht werden. Letztendlich kann die Bewertung eines Bestrahlungsplans aus strahlentherapeutischer Sicht nicht durch die Rechenzeit bestimmt werden.

Die Optimierung nach physikalischen Bewertungskriterien ist sehr weit verbreitet. Es konnte gezeigt werden, dass mit dem IK-Konzept inverse IMRT-Planung mit Dosis-basierten und Dosis-Volumen-Constraints durchführbar ist. Die Einführung biologischer bzw. wie im Falle von IKO EUD-basierter Zielfunktionen weisen bessere Ergebnisse bezüglich der Schonung der Risikoorgane und des UTs auf [174, 131]. Dies konnte in Kapitel 4.5 anhand eines HNO-Plans demonstriert werden. Im Vergleich zur physikalischen Optimierung konnte mit der EUD-basierten Optimierung eine bessere Schonung des Normalgewebes erzielt werden, ohne dass die Dosisverteilung im PTV signifikant verschlechtert wurde. Bei der Dosis-basierten bzw. Dosis-Volumen-basierten Optimierung wird die Dosis im Zielvolumen dazu gezwungen, Werte innerhalb eines vorgegebenen Dosisbereichs anzunehmen, wobei jedes einzelne Voxel bewertet wird. Das gleiche gilt auch für die Risikoorgane. Liegt der Dosis-Volumen-Wert innerhalb des Toleranzlimits, tritt kei-

ne Bestrafung auf. Deshalb bemüht sich der Optimierungsprozess den Plan nicht weiter zu verbessern, sobald die Zielkriterien erreicht sind. Im Gegensatz dazu wird bei der EUD-basierten Optimierung ständig versucht einen besseren Plan zu erzeugen, selbst wenn die gesetzten EUD-Limits bereits erreicht sind. Dies liegt zum Teil an der mathematischen Formulierung der Objective Function, aber auch an der Tatsache, dass die Dosis eines OAR-Voxels nicht direkt in die Zielfunktionsbewertung eingeht, sondern indirekt über den EUD-Wert des jeweiligen Organs berücksichtigt wird. Demnach versucht der Optimierungsprozess, falls die gewünschte EUD noch nicht erreicht wurde, unabhängig von der Dosis der einzelnen OAR-Voxel die Dosis zu reduzieren. Im Vergleich dazu erhält bei der physikalischen Zielfunktion ein Voxel keine zusätzliche Bestrafung, wenn dessen Dosis unterhalb des Toleranzwertes liegt.

Was die unterschiedliche mathematische Formulierung der Zielkriterien angeht, könnten grundsätzlich im Falle der physikalischen Zielfunktion zusätzliche Constraints für PTV und OARs definiert werden, die nach dem Erreichen der eigentlichen Zielkriterien zur weiteren Verbesserung des Plans beitragen könnten. Dies wurde in Kapitel 4.5 mit dem Zusatzterm 3.57 durchgeführt. Das Problem besteht dabei in dem rechenzeitaufwendigen Trial-and-Error-Verfahren, entsprechende Bestrafungsfaktoren zur Erzielung guter Resultate zu finden.

Ein weiterer Grund für die bessere Normalgewebeschonung liegt in der höheren Entartung der EUD-basierten Zielfunktionen verglichen mit Dosis-Volumen-basierten Zielfunktionen. So stellt die Beschreibung einer gewünschten Dosisverteilung mit Dosis-Volumen-Constraints einen vorgeschriebenen DVH-Verlauf dar. Demgegenüber ist die EUD-Beschreibung eine verallgemeinerte Form, die die formulierten Dosis-Volumen-Constraints enthält. Damit ist der Optimierungsprozess nicht auf einen bestimmten DVH-Verlauf festgelegt und es steht ihm ein wesentlich größerer Lösungsraum zur Verfügung. Die Verfügbarkeit eines größeren Lösungsraums erlaubt eine größere Flexibilität beim Auffinden einer Lösung mit geringerem Zielfunktionswert.

Beim Vergleich der Dosisverteilungen im Zielvolumen zeigte sich, dass die EUD-basierte Optimierung zu inhomogeneren Verteilungen führt. Mit der Definition des „virtuellen“ Risikoorgans PTV^* konnten die Dosisinhomogenitäten und Hot Spots im PTV reduziert, aber nicht vollständig verhindert werden. Dies liegt an der mathematischen Definition der EUD. Je höher die EUD wird, desto günstiger wirkt sich dies für die Zielfunktion aus. Demgegenüber bewirkt die physikalische Zielfunktion mit Dosisminima und Dosismaxima für das PTV, dass die Dosisverteilung Werte zwischen diesen Dosisgrenzen annimmt. Daraus resultiert, wie z.B. die Ergebnisse der gemischten Zielfunktion (siehe Gleichung 4.5) zeigen, eine wesentlich homogenere Dosisverteilung im PTV, die sich durch Unterdrückung von Hot Spots im Tumorgewebe auszeichnet. Bereiche mit geringfügigen Unterdosierungen konnten hingegen auch hiermit nicht verhindert werden. Eine Möglichkeit könnte in der Erhöhung der Bestrafungsfaktoren für Voxel, deren Dosis unterhalb des Dosisminimums liegen, bestehen. Darüberhinaus kann es von Vorteil sein, das PTV zu unterteilen, z.B. in Bereiche, die an kritische Strukturen angrenzen, um so gezielter die konkurrierende

Prozesse zwischen Tumorgewebe und OARs steuern zu können.

Eine optimale Dosisverteilung im Zielvolumen hängt prinzipiell sehr stark von der Tumorzellendichteverteilung und den biologischen Eigenschaften ab. Diese können jedoch nur mit der sehr aufwendigen bildgebenden Methode des „Biological Imaging“ bestimmt werden [94]. Ohne Kenntniss dieser strukturellen Zellinformationen versucht man deshalb, eine möglichst homogene Dosisverteilung im PTV zu erzielen. Im Gegensatz zur herkömmlichen 3DCRT resultieren allerdings bei der IMRT häufiger zufällige inhomogenere Dosisverteilungen im PTV. Diese ungewollte inhomogene Bestrahlung stellt nach Meinung von Mackie et al. einen durch die IMRT hervorgerufenen Paradigmenwechsel in der Strahlentherapie dar [108]. Er könnte dazu führen, dass mit genauer Kenntnis der Dichteverteilung der klonogenen, aktiven Tumorzellen und mit kontrollierbaren, differenzierteren Dosisverteilungen im PTV eine weitere Verbesserung der fluenzmodulierten Bestrahlung erzielt werden kann. Diese Methode wird als „Biological Dose Painting“ bezeichnet wird [94].

Wu et al. [174] stellten fest, dass EUD-basierte Optimierungen inhomogenere Dosisverteilungen im PTV zur Folge haben können. Obwohl dies in bestimmten Fällen vorteilhaft sein kann, ist es generell nicht wünschenswert. Eine physikalische Zielfunktion für das PTV, die homogenere Dosisverteilungen erzielt, in Verbindung mit EUD-basierten Zielkriterien für die OARs stellt eine Alternative dar, wie in Kapitel 4.5 gezeigt wurde. Bei den Kriterien für OARs und UT ergaben die EUD-basierten Formulierungen wesentlich bessere Ergebnisse als die physikalischen. Sie benötigen im Vergleich zur Dosis-Volumen-basierten Zielfunktion weniger Parameter. So sind bei der EUD-basierten Beschreibung der Zielfunktion a und EUD_0 gewebespezifisch und es muss nur der Bestrafungsfaktor an die Problemstellung des zu optimierenden Plans angepasst werden. Im Gegensatz dazu müssen bei Dosis-Volumen-basierten Zielkriterien gegebenenfalls mehrere Constraints pro Risikoorgan festgelegt werden.

Generell sollte ein inverses Planungssystem in der Lage sein, auf die jeweiligen Besonderheiten eines Bestrahlungsplans individuell zu reagieren. Um eine enorme Flexibilität des iTPS zu erreichen, erfordert dies wie in IKO eine große Auswahl verfügbarer Zielkriterien.

Die Umsetzung der optimierten Fluenzprofile zur Anwendung der Step-and-Shoot Methode erfolgt in IKO wie bei den meisten kommerziellen Planungssystemen in einer anschließenden Segmentierung. Mit IMFAST steht ein sehr vielfältiger Segmentierer zur Verfügung, der aufgrund der Berücksichtigung verschiedener Effekte und Implementierung unterschiedlichster Segmentierungsverfahren eine individuelle Anpassung der Segmente erlaubt. Um jedoch die zu bestrahlenden Segmente eines IMRT-Plans innerhalb einer vertretbaren Anzahl zu halten, weicht die segmentierte Fluenzverteilung generell von der optimierten Fluenzmatrix ab. Diese Abweichung kann verhindert werden, wenn die Segmentierung im Optimierungsprozess integriert ist, was allerdings sehr aufwendig ist und sich ohne weitere Näherungsmethoden bei der Dosisberechnung nicht in vertretbaren Rechenzeiten umsetzen lässt.

Eine weitere Fehlerquelle der vom Optimierungsprozess entkoppelten Segmentierung ist die Dosisberechnung anhand der Bixelgewichte bzw. Fluenzmatrizen, die den Einfluss der MLCs nicht berücksichtigen. Dies gilt für jedes iTPS mit externer Segmentierung und ist unabhängig von der verwendeten Doseengine. In IKO werden z.B. die inversen Kernel bei der IK-Simulation anhand der MC-Berechnung mit offenen Einstrahlungsfeldern erzeugt. Wie allerdings die Untersuchung der Fehlerabschätzung der IK in Kapitel 4.4.2 zeigt, sind die Abweichungen relativ gering. Für Feldgrößen über $5 \times 5 \text{ cm}^2$ sind sie zu vernachlässigen. Bei kleineren Feldsegmenten treten geringfügige Abweichungen nur an den Profilschultern auf, wodurch die Dosis der IK überschätzt wird. Signifikante Abweichungen der Dosisverteilung ergeben sich nur bei $1 \times 1 \text{ cm}^2$ Segmenten. Diese relativieren sich jedoch aufgrund der geringen Gewichte bzw. Monitoreinheiten solcher Minimalsegmente bei der Bestrahlung wieder.

Eine Möglichkeit der Reduzierung der Fehlerquelle der IK-Ungenauigkeit wäre die Limitierung der Segmentierung auf Feldsegmente, die größer als $1 \times 1 \text{ cm}^2$ sind. Dies würde darüberhinaus die Ungenauigkeit solch kleiner Segmente bei der Dosisberechnung des segmentierten Plans mit komplettem Beschleunigerkopfmodell verringern, da vor allem bei solch kleinen Feldern die Strahlerkopfmodelle ungenau sind und zudem die Verifikation mit dosimetrischen Methoden auf Grenzen stößt. Eine weitere Einflussnahme auf die Form der Fluenzmatrizen ist die in IKO implementierte Glättungsnebenbedingung, die auf Grund des hohen Entartungsgrades des Lösungsraums zu keiner Verschlechterung führt. Wie in Kapitel 4.4.3 beim Vergleich der Dosisverteilungen einer Optimierung mit und ohne Glättungsconstraint verdeutlicht wurde, weist der Plan mit Glättung erheblich geringere Abweichungen zwischen der Dosisverteilung, die anhand der Segmente und mit einer MC-Simulation erzeugt wurde, und der Dosisverteilung, die mit den optimierten Fluenzmatrizen und der IK-Doseengine berechnet wurde, auf. Damit wurde gezeigt, dass in IKO die offensichtliche Fehlerquelle der externen Segmentierung auf ein Minimum reduziert werden kann.

IKO ist das präziseste inverse Bestrahlungsplanungssystem für die IMRT, das derzeit für klinische Anwendungen zur Verfügung steht. Hinsichtlich der Formulierung der Zielkriterien ist IKO ein sehr umfangreicher Baukasten für komplexe Zielfunktionsoptimierungen. Zudem stellt IKO ein Tool dar, das zur Untersuchung von Ungenauigkeiten konventioneller iTPS verwendet werden kann. Aufgrund der MC-Genauigkeit der Dosisberechnung und der implementierten Simulated Annealing Optimierung kann der Konvergenzfehler und der lokale Minimafehler im Vergleich zu anderen Systemen reduziert werden. Die MC-basierte IKO-Methode mit Simulated Annealing ist ein geradezu ideales System zur Untersuchung von komplexen Suchräumen mit lokalen Minimastrukturen und hohem Entartungsgrad. Mit der implementierten DICOM-RT-Schnittstelle ist eine Eingliederung in eine moderne Strahlentherapie und die damit verbundene Anwendung von IKO in der klinischen Praxis durchführbar.

Kapitel 6

Ausblick

Eine rechenzeiteffizientere Alternative für die klinische Anwendung von Simulated Annealing stellt die Threshold Accepting Methode dar [44], bei der ein neuer Zustand nur dann akzeptiert wird, wenn die Energiedifferenz kleiner als ein temperaturabhängiger Schwellwert ist. Dabei wird neben der Berechnung der Exponentialfunktion (siehe Gleichung 3.108) auch die Rechenzeit einer Zufallszahl eingespart. Threshold Accepting wird als eine Art Näherung von Simulated Annealing betrachtet, wobei die Bedingung der Ergodizität verletzt wird und damit kann nicht mehr jeder beliebige Punkt im Phasenraum erreicht werden. Es besteht die Gefahr, in einem lokalen Minimum mit einer hohen Energiedifferenz gefangen zu bleiben, weil Sprünge zu sehr viel schlechteren Konfigurationen nicht zugelassen werden. Während Simulated Annealing sehr lange braucht, um bei vorgegebener Temperatur ins Gleichgewicht zu gelangen, und deshalb sehr viel Rechenzeit in einen Lauf investiert werden muss, kann man bei Threshold Accepting relativ schnell abkühlen und sich ein gutes lokales Optimum suchen.

Eine denkbare Minimierung des Segmentierungsfehlers besteht in einer Nachoptimierung der Feldsegmente. So könnte anhand der erzeugten Feldsegmente mit XVMC und VEFM für jedes Segment eine dreidimensionale Dosisverteilung simuliert werden. Anschließend müssten mit der Zielfunktion, die bei der Fluenzoptimierung verwendet wird, die Gewichte bzw. die Monitorwerte der Segmente optimiert werden. Statt der Bixelgewichte $w(j)$ des Bixel j wird mit $MU(j)$ die Monitoreinheit des Segments j eingeführt und man erhält analog zur IK-Doseengine (siehe Gleichung 3.71) mit dem Dosisbeitrag D_{ij}^{seg} des Segments j die resultierende Dosis $D(i)$ im Voxel i mit:

$$D(i) = \sum_j D_{ij}^{seg} \cdot MU(j). \quad (6.1)$$

Die zu optimierenden Variablen $MU(j)$ ließen sich dabei im Vergleich zur Optimierung der Bixelgewichte $w(j)$ von über 600 bis 1000 auf 50 bis etwa 100 reduzieren.

IKO stellt eines der genauesten inversen Planungssysteme dar, das der klinischen Anwendung zur Verfügung steht und sich anhand unterschiedlichster Patientenfälle bewähren muss, so dass die große Flexibilität bezüglich der Zielfunktionsdefinition zum Tragen kommen kann. Des Weiteren ist es erstrebenswert, weitere biologische Modelle zur Formulierung der Zielfunktion heranzuziehen, wie z.B. TCP und NTCP. Zur Untersuchung der Lösungsräume physikalischer Objective Functions auf lokale und globale Minima müssen diese mit Simulated Annealing eingebunden werden. Das gleiche gilt umgekehrt für die untersuchten EUD-basierten Zielfunktionen, die anhand der Gradientenverfahren optimiert werden könnten. Denn erst aus sehr umfangreichen Vergleichen zwischen deterministischen und stochastischen Optimierungen lassen sich Aussagen über eine mögliche Einschränkung der weitverbreiteten Gradientensuchmethode bezüglich des Auffindens der optimalen Lösung in Abhängigkeit von der Zielfunktion machen.

Systematische Auswertungen von mehreren unterschiedlichen Plänen, die mit Simulated Annealing erstellt wurden, sind notwendig, um die rechenzeitbestimmenden Parameter, wie Anzahl der Moves oder die Temperatursenkung, zu optimieren. Dennoch bleibt die Verwendung von Simulated Annealing in der täglichen Routine durch die langen Rechenzeiten beschränkt. Dies gilt hingegen nur, falls Untersuchungen an sogenannten Klassenlösungen bezüglich globaler Minimas ergeben sollten, dass die mit den Gradientenverfahren erzielten Lösungen erheblich vom globalen Minimum abweichen würden.

Eine vielversprechende Möglichkeit der klinischen Anwendung von Simulated Annealing wäre die Verwendung von leistungsstarken Parallel-Computern, die derzeit in der physikalischen Fakultät der Universität Regensburg aufgebaut werden sollen. Durch eine geeignete Parallelisierung des Optimierungsprozesses ließe sich die Rechenzeit wesentlich verringern.

Darüberhinaus sind viele Untersuchungen zur inversen Planung, die mit Hilfe von IKO durchgeführt werden könnten, vorstellbar. So kann mit der Kernelfilterfunktion eine systematische Untersuchung des Einflusses der Dosisberechnungsgenauigkeit durch Variieren der Abschneidewerte ik_{cut} auf den systematischen und Konvergenzfehler analysiert werden. Des Weiteren sind direkte Vergleiche von Plänen konventioneller Planungssysteme und IKO denkbar.

Kapitel 7

Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde mit IKO ein inverses Bestrahlungsplanungssystem für die fluenzmodulierte Strahlentherapie (IMRT) entwickelt. Das sich vor allem durch seine Flexibilität bei der Formulierung von physikalischen und biologischen Zielkriterien und der hohen Präzision des Monte-Carlo-basierten Dosisberechnungsalgorithmuses auszeichnet.

Eine wesentliche Voraussetzung zur klinischen Umsetzung eines inversen Planungssystems sind akzeptable Rechenzeiten des Planungsprozesses, die maßgeblich vom verwendeten Dosisberechnungsalgorithmus und Optimierungsverfahren bestimmt werden. Generell besitzen die rechenzeiteffizienten Dosisberechnungsmethoden wie Pencil Beam oder andere Konvolutionsalgorithmen auf Grund von Näherungsverfahren eine beschränkte Dosisberechnungsgenauigkeit. Andererseits haben Monte-Carlo-Methoden, die als die genauesten Dosisberechnungsverfahren gelten, sehr lange Rechenzeiten. In dieser Arbeit wurde das neuartige Konzept der Inversen Kernel-Doseengine (IK-Doseengine) entwickelt, das eine sehr schnelle und gleichzeitig sehr präzise Dosisberechnungsmethode darstellt. Die IK-Doseengine basiert auf sogenannte Inverse Kernel (IK), die für jeden Patienten mit einer MC-Simulation generiert werden und somit eine sehr hohe Dosisberechnungsgenauigkeit besitzen. Zur Erzeugung der Inversen Kernel wurde in IKO mit XVMC [51] ein sehr schneller und präziser MC-Code implementiert. Dieser wurde mit der Einbindung und Komissionierung des Strahlerkopfmodells VEFM [52] für einen Elektronenlinearbeschleuniger Primus (Siemens) für 6MV Photonen ergänzt, womit die Grundlage einer sehr genauen Dosisberechnung geschaffen wurde.

IKO stehen zwei Gradientenoptimierungsmethoden zur Verfügung, die auf der sequentiellen quadratischen Programmierung bzw. dem quasi-Newton Verfahren basieren. Beide Algorithmen erfüllen den Anspruch eines klinisch relevanten inversen Bestrahlungsplanungssystems möglichst kurze Rechenzeiten einzuhalten. Darüber hinaus wurde mit *IMCO++* ein weiteres Optimierungsverfahren geschaffen, das auf einem Regelungsprinzip zur Erfüllung von Zielvorgaben beruht.

In Verbindung mit physikalischen Zielkriterien, wie Dosis-basierten und Dosis-Volumen-

basierten Randbedingungen, die die jeweiligen funktionellen Strukturen kritischer Organe mit berücksichtigen, wurde mit IKO ein System entwickelt, das sehr flexibel auf die Anforderungen unterschiedlichster Bestrahlungsplanungen abgestimmt werden kann. Es konnte damit die Durchführbarkeit des IK-Konzeptes anhand von HNO-Fällen demonstriert werden.

Aufgrund der MC-Genauigkeit der IK-Doseengine resultiert eine Minimierung des systematischen Dosisberechnungsfehlers und damit eine wesentliche Reduzierung des resultierenden Konvergenzfehlers, der sich aus einer Fluenzoptimierung ergibt, die auf eine ungenaue Dosisverteilung beruht. Es konnte gezeigt werden, dass damit im Gegensatz zu konventionellen Systemen eine inverse Planung ohne Einschränkung der Dosisberechnungsgenauigkeit in der klinischen Routine durchführbar ist.

Das Planungssystem IKO beinhaltet neben den weitverbreiteten physikalischen Zielkriterien biologische Zielfunktionen. Dazu dient das verallgemeinerte EUD-Konzept (Equivalent Uniform Dose) von Niemierko [130]. Verschiedene EUD-basierte Zielfunktionen sind eingebunden und untersucht worden. Des Weiteren wurde eine Zielfunktion mit physikalischen und EUD-basierten Kriterien implementiert. Im Vergleich zu Optimierungen mit Dosis-basierten bzw. Dosis-Volumen-basierten Randbedingungen zeigte sich, dass mit den EUD-basierten Optimierungen bei vergleichbarer Dosisverteilung im PTV eine erheblich verbesserte Schonung der Risikoorgane und des Normalgewebes erzielt werden konnte. Es ist anzunehmen, dass EUD-basierte Optimierungen im Vergleich zu physikalischen einen größeren Lösungsraum besitzen.

Mit deterministischen Optimierungsverfahren und der Verwendung immer komplexer werdender Zielfunktionen erhöht sich die Gefahr, bei der inversen Planung in einem lokalen Minimum gefangen zu werden. Ein Alternative zu Gradientenmethoden stellen stochastische Verfahren dar. So wurde mit Simulated Annealing neben den deterministischen Optimierungsverfahren eine stochastische Methode eingebunden, die generell in der Lage ist, das globale Minimum zu finden oder zumindest eine Lösung zu ermitteln, die dem globalen Minimum sehr nahe kommt. In dieser Arbeit konnte die grundsätzliche Durchführbarkeit von Simulated Annealing in der inversen IMRT-Planung mit MC-Genauigkeit gezeigt werden. Darüberhinaus bietet Simulated Annealing die Möglichkeit, den Lösungsraum komplexer Zielfunktionen zu untersuchen. So konnte unter anderem bei der Untersuchung einer EUD-basierten Zielfunktion ein Lösungsraum mit Golfplatzstrukturen festgestellt werden. Diese zeichnen sich durch wenige isolierte, sehr tief liegende Minima aus, die dementsprechend eine unerwünschte Lösungsraumstruktur darstellen, da das Auffinden weiterer Minima mit Gradientenverfahren nicht möglich ist. Selbst bei Verwendung von Simulated Annealing stellt das Auffinden eines globalen Minimums in diesem Fall ein nahe zu unlösbares Problem dar.

Zur Einbindung von IKO in eine moderne Strahlentherapie wurde eine DICOM-RT-Schnittstelle geschaffen. Diese ermöglicht den Datentransfer zu kommerziellen Planungssystemen und zu den Bestrahlungsgeräten. Damit wurde ein offenes System erzeugt, das

mit dem Planimport bzw. Planexport den Vergleich mit anderen iTPS wesentlich erleichtert, und vor allem eine klinische Umsetzung der Patientenpläne erlaubt. Darüberhinaus ist die DICOM-RT-Schnittstelle eine Voraussetzung für die Verbindung der externen Segmentierungssoftware IMFAST (Siemens). Der Segmentierer wandelt die mit IKO optimierten Fluenzverteilungen in entsprechende Segmentfelder zur Bestrahlung mit der Step-and-Shoot-Technik um. Zur Minimierung der Fehler, die bei der Segmentierung der Fluenzmatrizen in die Bestrahlungsfeldsegmente entstehen, wurden die Zielfunktionen in IKO mit einer zusätzlichen Glättungsnebenbedingung der Fluenzverteilungen ergänzt.

IKO ist mit der neuartigen IK-Doseengine ein sehr leistungsstarkes iTPS, das die Möglichkeit bietet, inverse Planungen in angemessenen Rechenzeiten mit Monte-Carlo-Präzision der Dosisberechnung durchzuführen. Die Auswahl der Formulierung der Zielfunktionen beinhaltet physikalische und vielversprechende EUD-basierte Kriterien, die auf die jeweiligen strahlentherapeutischen Anforderungen angepasst werden können. Zusätzlich verfügt IKO mit einer DICOM-RT-Schnittstelle die Fähigkeit in eine moderne Strahlentherapie eingebunden zu werden. Somit erfüllt das inverse Bestrahlungsplanungssystem IKO alle Voraussetzungen für dessen Anwendung in der klinischen Praxis.

Abkürzungen

3DCRT	3 dimensional conformal radiotherapy
BMP	beam modulation plane
CT	Computertomographie
CTV	clinical target volume
DVH	Dosis-Volumen-Histogramm
DV	Dosis-Volumen
EUD	equivalent uniform dose
FOA	Fokus-Oberflächen-Abstand
FSU	functional subunit
GTV	gross tumor volume
IK	inverser Kernel
IKO	Inverse Kernel Optimierung
IMCO	Inverse Monte Carlo Optimierung
IMRT	intensity modulated radiotherapy
iTPS	inverse treatment planning system
MC	Monte-Carlo
MLC	Multilamellenkollimator
MMms	Monaco-Monte-Carlo multiple scattering
NTCP	normal tissue complication probability
OAR	organ at risk
OF	objective function
PTV	planning target volume
TCP	tumor control probability
TPS	treatment planning system
UT	unspecified tissue
VEFM	Virtual Photon Energy Fluence Model
VMC	Voxel-Monte-Carlo
VOI	volume of interest
Voxel	Volumenelement
XVMC	Xray-Voxel-Monte-Carlo

Abbildungsverzeichnis

1.1	Verschiedene Krebsformen und deren Häufigkeit in Deutschland	2
1.2	Therapeutisches Fenster	4
1.3	Vergleich 3DCRT und IMRT	6
2.1	Beschleunigerskizze	18
2.2	Überblick aller Wechselwirkungen	19
2.3	Skizze einer MC-Simulation des Strahlerkopfes	21
2.4	Onkologische Volumina	22
2.5	Maximale Dosis-Constraints	25
2.6	Dosislimit- und DV-Constraints	26
3.1	Flussdiagramm inverse Planung	41
3.2	Die IKO-Struktur	42
3.3	Veranschaulichung eines inversen Kernels	45
3.4	Vergleich komprimierte und unkomprimierte IK-Speicherung	47
3.5	Beispiel Binäre Baum Struktur	48
3.6	Geordnete Liste	49
3.7	Strahlkopfmodell Skizze	52
3.8	Veranschaulichung des EUD-Konzepts	71
3.9	Gradientennäherung	80
3.10	Schematischer Verlauf von IMCO	82
3.11	Patientenkoordinatensystem in IKO und XVMC	94
4.1	Profile in Luft mit 6MV (Crossplane-Richtung, 100 cm)	100

4.2	Profile in Luft mit 6MV (Inplane-Richtung, 100 cm)	101
4.3	Profile in Luft mit 6MV (Crossplane-Richtung, 80 cm)	101
4.4	Profile in Luft mit 6MV (Crossplane-Richtung, 110 cm)	102
4.5	Tiefendosiskurve in Wasser	103
4.6	gemessene und berechnete Outputfaktoren in Wasser	104
4.7	Inplane Profil eines 6MV Photonen 10x10 Feldes	104
4.8	Absolute Tiefendosiskurve eines 6MV Photonen 10x10 Feldes bei FOA=100 cm	105
4.9	Tiefendosiskurve eines 6MV Photonen 20x20 Feldes bei FOA=90 cm . . .	106
4.10	Crossplane Profile eines 6MV Photonen 20x20 Feldes	107
4.11	Crossplane-Profile von 6MV Photonen Felder (2x2, 3x3, 4x4 und 10x10 Felder	108
4.12	Inplane und Crossplane-Profile eines 6MV Photonen Feldes (3x3) gemessen mit Ionisationskammer und Diamantdetektor	109
4.13	Tiefendosiskurvenvergleich eines 6MV Photonen Feldes (3x3) gemessen mit Diamantdetektor	110
4.14	Tiefendosiskurve eines 6MV Photonen 5x5 Feldes bei FOA=90 cm	111
4.15	Crossplane Profile eines 6MV Photonen 5x5 Feldes	111
4.16	Minimal IMRT Segment	113
4.17	Gemessene und berechnete Inplane-Profile eines 6MV Photonen IMRT-Feld	113
4.18	Gemessene und berechnete Crossplane-Profile eines 6MV Photonen IMRT- Feld	114
4.19	DVH Vergleich TMS und XVMC	116
4.20	Voxelweiser Vergleich TMS und XVMC	119
4.21	Vergleich einer transversalen Schicht	120
4.22	Auswirkungen einer Leafdepositionierung bei einem MLC-Shift um 2 mm auf die resultierenden DVHs	121
4.23	Zufälliger MLC-Shift zwischen -2 und +2mm	122
4.24	DVH Vergleich TMS und XVMC einer IMRT-Prostatabestrahlung	123
4.25	Voxelweiser Vergleich TMS und XVMC	124
4.26	Vergleich Dosisverteilungsvergleich in der Isozentrumsebene	125

4.27	Histogramm der IK-Untersuchung	127
4.28	HNO 7-Felderplan	128
4.29	DVH einer IMCO Optimierung mit einem OAR	129
4.30	DVH einer IMCO Optimierung mit zwei Risikostrukturen	129
4.31	DVHs mit und ohne Gradientennäherung	131
4.32	DVHs verschiedener physikalischer OF	133
4.33	DVHs einer Optimierung mit Hard Constraints	135
4.34	Dosisverteilung Plan #1 und #2	137
4.35	Dosisverteilung Plan #3 und #4	138
4.36	DVH von PTV und UT von Plan #1-#4	139
4.37	DVH von Rückenmark und linke Parotis von Plan #1-#4	140
4.38	DVH-Vergleich eines 5- und 7-Felderplans	141
4.39	Kontrollparameter einer Simulated Annealing Optimierung	144
4.40	DVH einer Simulated Annealing mit OF F#1 mit D=74 Gy	146
4.41	Simulated Annealing Verlauf einer Optimierung mit OF F#1 mit D=74 Gy	147
4.42	DVH einer Simulated Annealing mit OF F#1 und D=66.6 Gy	148
4.43	Simulated Annealing Verlauf einer Optimierung mit OF F#1 und D=66.6 Gy	149
4.44	Simulated Annealing Hysterese	150
4.45	DVH einer Simulated Annealing mit OF F#2 und D=74 Gy	151
4.46	Simulated Annealing Verlauf einer Optimierung mit OF F#2 und D=74 Gy	152
4.47	DVH einer Simulated Annealing mit OF F#2 und D=66.6 Gy	153
4.48	Simulated Annealing Verlauf einer Optimierung mit OF F#2 und D=66.6 Gy	154
4.49	DVH einer Simulated Annealing mit OF F#3 und D=66.6 Gy	155
4.50	Simulated Annealing Verlauf einer Optimierung mit OF F#3 und D=66.6 Gy	156
4.51	Fluenzmatrix eines 5-Felderplans optimiert mit Simulated Annealing und der OF F#3	157
4.52	DVH einer Simulated Annealing mit OF F#3 und Glättungs-Constraint .	158

4.53 Simulated Annealing Verlauf einer Optimierung mit OF F#3 und D=66.6 Gy	159
4.54 DVH einer Simulated Annealing mit OF F#3 und Glättungs-Constraint .	160
4.55 Simulated Annealing Verlauf einer Optimierung mit OF F#3 und D=66.6 Gy	161
4.56 DVH einer Simulated Annealing mit OF F#3 und Glättungs-Constraint .	162
4.57 Simulated Annealing Verlauf einer Optimierung mit OF F#3 und D=66.6 Gy	163
4.58 Simulated Annealing Verlauf einer Optimierung mit OF F#4 und D=66.6 Gy	165
4.59 DVH einer Simulated Annealing mit OF F#4	166
4.60 Vergleich der DVHs erzeugt mit Fluenzverteilung und Segmenten	167
4.61 Vergleich VEFM+XVMC und IK-Doseengine kleiner Felder	170
4.62 Vergleich XVMC+VEFM und IK-Doseengine bei großen Feldern	171
4.63 DVH mit Fluenzverteilung und Segmenten	174
4.64 DVH mit Fluenzverteilung und Segmenten	175
4.65 DVH physikalischer und biologischer Optimierungen	176
4.66 Dosisverteilung Plan#1,#2 und #3	177
4.67 DVH Vergleich zwischen IKO und MIPART	180

Tabellenverzeichnis

4.1	Gemessene Outputfaktoren in Luft	98
4.2	Gefittet VEF Modellparameter	99
4.3	Gefittet VEF Modellparameter für Energiespektrum und Elektronenkontaminationsanteile	99
4.4	Gemessene und berechnete Outputfaktoren in Wasser verschiedener Feldgrößen	102
4.5	Vergleich gemessener und berechneter Outputfaktoren in Wasser kleiner Felder	112
4.6	Untersuchung der IK mit Kernelfilterfunktion	126
4.7	Vergleich Dosis-basierter Constraints und DV-Constraints	132
4.8	Verschiedene Zielkriterien und Felderanzahl	136
4.9	EUD-basierte Optimierungsparameter (F#1) mit D=74 Gy	146
4.10	EUD-basierte Optimierungsparameter (F#1) mit D=66.6 Gy	148
4.11	EUD-basierte Optimierungsparameter (F#2) mit D=74 Gy	151
4.12	EUD-basierte Optimierungsparameter (F#2) mit D=66.6 Gy	153
4.13	EUD-basierte Optimierungsparameter (F#3) mit D=66.6 Gy	155
4.14	EUD-basierte Optimierungsparameter (F#3) mit D=66.6 Gy	160
4.15	Optimierungsparameter F#4 mit D=66.6 Gy	164
4.16	Fehler- und Zeitstatistik der Segmentierung und Bestrahlung	168
4.17	Fehler- und Zeitstatistik der Segmentierung und Bestrahlung ohne Glättungsconstraint	172
4.18	Fehler- und Zeitstatistik der Segmentierung und Bestrahlung	173

Literaturverzeichnis

- [1] Agren A.K., Brahme A., Turesson I.: Optimization of uncomplicated control for head and neck tumors. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 19:1077-85, 1990
- [2] Ahnesjö A., Andreo P., Brahme A.: Calculation and application of point spread functions for treatment planning with high energy photon beams. *Acta Oncol.* 26:49-56, 1987
- [3] Ahnesjö A., Mackie T.R.: Analytical description of Monte Carlo generated photon dose convolution kernels. *Int. Conf. on the Use of Computers in Radiation Therapy. IX. ICCR.* (Amsterdam: Elsevier) 197-200, 1987
- [4] Ahnesjö A., Andreo P.: Determination of effective bremsstrahlung spectra and electron contamination for photon dose calculation. *Phy. Med. Biol.* 34:1451-1464, 1989
- [5] Ahnesjö A.: Collapsed cone convolution of radiant energy for photon dose calculation in heterogeneous media. *Med. Phys.* 16(4):577-592, 1989
- [6] Ahnesjö A., Saxner M., Trepp A.: A pencil beam model for photon dose calculation. *Med. Phys.* 19:263-273, 1992
- [7] Ahnesjö A.: Analytic modeling of photon scatter from flattening filters in photon beam therapy beams. *Med. Phys.* 21:1227-1235, 1994
- [8] Ahnesjö A., Spradakis M.M.: Dose calculations for external photon beams in radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 44:R99-R155, 1999
- [9] Ahnesjö A., Saxner M., Thorslund I.: Modelling of photon beam spectral variations. In: Schlegel, W., Bortfeld, T. (Hrsg.): *Proc. XIIIth Int. Conference on Computers in Radiation Therapy.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. S.229-230, 2000
- [10] Alber M., Nüsslin F.: An objective function for radiation treatment optimization based on local biological measures. *Phys. Med. Biol.* 44:479-493, 1999
- [11] Alber M., Birkner M., Laub W., Nüsslin F.: Hyperion - an integrated imrt planning tool. In: Schlegel, W., Bortfeld, T. (Hrsg.): *Proc. XIIIth Int. Conference on Computers in Radiation Therapy.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. S.46-48, 2000

-
- [12] Alber M., Meedt G., Nüsslin F.: On the degeneracy of the IMRT optimization problem. *Med. Phys.* 29(11):2584-9, 2002
 - [13] Alderson S.W., Lanzl L.H., Rollins M., Spira I.: An instrumented phantom system for analog computation of treatment plans. *Am. J. Roentgenology* 87:185-195, 1962
 - [14] American College of Radiology, National Electrical Manufactures Association: Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM): Version 3.0. ACR-NEMA Committee, Working Group VI, Washington DC, 1993
 - [15] Austin-Seymour M., Chen G.T.Y., Rosenman J., Michalski J., Lindsley K. & Goitein M.: Tumor and target delineation: current research and future challenges. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33:1041-52, 1995
 - [16] Bär W., Schwarz M., Alber M., Bos L.J., Mijnheer B.J., Rasch C., Schneider C., Nüsslin F.: A Comparison of forward and inverse treatment planning for intensity-modulation radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 69(3):251-8, 2003
 - [17] Bielajew A.F., Rogers D.W.O.: Variance-reduction techniques. *Proc. Int. School of Radiation Damage and Protection, Eight Course: Monte Carlo Transport of Electrons and Photons below 50 MeV.* ed Jenkins T.M., Nelson W.R., Rindi A. (New York: Plenum). 407-19, 1988
 - [18] Berger M.J.: Monte Carlo Calculation of the penetration and diffusion of fast charged particles. In: Alder B., Fernbach S., Rotenberg M.: *Methods in Computational Physics. Band I*, Seite 135-215. Academic Press, New York, 1963
 - [19] Berger M.J., Hubbell J.H.: XCOM: Photon cross sections on a personal computer. Technical Report No. NBSIR 87-3587. National Institute of Standards and Technology Gaithersburg, MD, 1987
 - [20] Bogner L., Scherer J., Herbst M.: An inverse Monte-Carlo optimization algorithm for conformal radiotherapy. *Med. Phys.* 15:111-119, 1999
 - [21] Bogner L., Scherer J., Treutwein M., Hartmann M., Gum F., Amediek A.: Verification of IMRT: Techniques and Problems. *Strahlenther. Onkol.* 6:340-350, 2004
 - [22] Bomze I.M., Grossmann W.: *Optimierung - Theorie und Algorithmen.* BI-Wiss.-Verlag, 1993
 - [23] Bonnans J.F., Painer E.R., Tits A.L., Zhou J.L.: Avoiding the Maratos Effect by Means of a Nonmonotone Line Search. II. Inequality Constrained Problems- Feasible Iterates. *SIAM J. Numer. Anal.* 29:455-476, 1992
 - [24] Bortfeld T., Boesecke R., Schlegel W.: Methods of image reconstruction from projections applied to conformation radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 35:1423-34, 1990

- [25] Bortfeld T., Schlegel W., Rein B.: Decomposition of pencil beam kernels for fast dose calculation in three-dimensional treatment planning. *Med. Phys.* 20:311-318, 1993
- [26] Bortfeld T., Schlegel W.: Optimization of beam orientations in radiation therapy: Some theoretical considerations. *Phys. Med. Biol.* 38: 291-304, 1993
- [27] Bortfeld T.: Optimierung und inverses Problem (I). In: Schlegel W., Bortfeld T., Stein J. (Hrsg.): 3D-Workshop 95, Dreidimensionale Strahlentherapieplanung. DKFZ, Heidelberg 129-136, 1995
- [28] Bortfeld T., Stein J., Preiser K.: Clinically relevant intensity modulation optimization using physical criteria. In: Leavitt D.D., Starkschall, G. (Hrsg.): Proc. XIIth Int. Conference on Computers in Radiation Therapy. Medical Physics Publishing, Madison Wi. pp 1-4, 1997
- [29] Bortfeld T.: Optimized planning using physical objectives and constraints. *Sem Radiat Oncol.* 9(1):20-34, 1999
- [30] Boyer A.L., Mok E.C.: Calculation of photon dose distributions in an inhomogeneous medium using convolution. *Med. Phys.* 13:503-509, 1986
- [31] Brahme A., Roos J., Lax I.: Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Phys. Med. Biol.* 27:1221-1229, 1982
- [32] Brahme A., Agren A.K.: Optimal dose distribution for eradication of heterogeneous tumors. *Acta Oncol.* 26:377, 1987
- [33] Brahme A.: Optimization of stationary and moving beam radiation therapy techniques. *Radiother. Oncol.* 12:129-140, 1988
- [34] Brahme A., Chavaudra J., Landberg T., McCullough E.C., Nüsslin F., Rawlinson J.A., Svensson G., Svensson H.: Accuracy requirements and quality assurance of external beam therapy with photons and electrons. *Acta Oncologica Suppl.* 1, 1988
- [35] Brahme A.: Treatment Optimization using physical and radiobiological objective functions. In: Smith A. R. (Hrsg.): *Medical Radiology*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, S. 210-246, 1995
- [36] Brahme A.: Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives. *Semin. Radiat. Oncol.* 9:35-47, 1999
- [37] Burman C., Kutcher G.J., Emami B., Goitein M.: Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21:123-35, 1991
- [38] Burman C. et al.: Planning, delivery and quality assurance of intensity-modulated radiotherapy using dynamic multileaf collimator: A strategy for large scale implementation for the treatment of carcinoma of the prostate. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 39:863-873, 1997

-
- [39] Cho P.S., Shinhak L., Marks R.J., Oh S., Sutlief S.G., Phillips M.H.: Optimization of intensity modulated beams with volume constraints using two methods: Cost function minimization and projections onto convex sets. *Med. Phys.* 25:435-443, 1998
 - [40] Cohen L.: Optimization of dose-time factors for a tumor and multiple associated normal tissue. *Int. J. Imag. Sys. Tech.* 6:251-258, 1987
 - [41] Cormack A.: A problem in rotation therapy with x-rays. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13:623-630, 1987
 - [42] Cox L.J., Schach von Wittenau A.E., Bergstrom P.M., Mohan R., Libby B., Wu Q., Lovelock D.M.J.: Photon beam description in PERIGINE for Monte Carlo Dose Calculations. Lawrence Livermore National Laboratory report UCRL-JC-126731
 - [43] Deasy J.O.: Multiple local minima in radiotherapy optimization problems with dose-volume constraints. *Med. Phys.* 24:1157-1161, 1997
 - [44] Dueck G.: New Optimization Heuristics: The Great Deluge Algorithm and the Record-to-Record Travel. *J. Comp. Phys.* 104, 86, 1993
 - [45] Dueck G., Scheuer T.: Threshold Accepting: A General Purpose Optimization Algorithm Appearing Superior to Simulated Annealing. *J. Comp. Phys.* 90, 161, 1990
 - [46] Dunscombe P.B., Nieminen J.M.: On the field-size dependence of relative output from a linear accelerator. *Med. Phys.* 19:1441-1444, 1992
 - [47] van Dyk J., Barnett R.B., Cygler J.E., Shragge P.C.: Commissioning and quality assurance of treatment planning computers. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 26:261-273, 1993
 - [48] Ellis F., Hall E.J., Oliver R.: A compensator for variation in tissue thickness for high energy beams. *Br. J. Radiol.* 32:421-422, 1959
 - [49] Emamin B, Lyman J., Brown A., et al: Tolerance of normal tissue to therapeutic radiation. *Int J Radiat Oncol Bio Phys.* 21:109-122, 1991
 - [50] Ezzell G.A. et al.: Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of AAPM radiation therapy committee. *Med. Phys.* 30:2089-2115, 2003
 - [51] Fippel M.: Fast Monte Carlo dose calculation for photon beams based on the VMC electron algorithm. *Med. Phys.* 26:1466-1475, 1999
 - [52] Fippel M., Haryanto F., Dohm O., Nüsslin F.: A virtual photon energy fluence model for Monte Carlo dose calculation. *Med. Phys.* 30:301-311, 2003
 - [53] Gelfand S.B., Mitter S.K.: Analysis of Simulated Annealing for Optimization. *Proc. 24th Conf. on Decision and Control*, 779, 1985

- [54] Goitein M.: The Inverse Problem. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 18: 489-491, 1990
- [55] Gustafsson A., Langer M.: Dose-volume constrained radiotherapy optimization for clinical treatment planning system. In: Schlegel W., Bortfeld T. (Hrsg.): *Proc. XII-Ith Int. Conference on Computers in Radiation Therapy.* Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. S. 14-16, 2000
- [56] Gustafsson A., Lind B.K., Brahme A.: A generalized pencil beam algorithm for optimization of radiation therapy. *Med. Phys.* 21:343-356, 1994
- [57] Hartmann M., Bogner L., Fippel M., Scherer J., Scherer S.: Ein Monte-Carlo basiertes System für die IMRT. *Z. Med. Physik* 12:97-108, 2002
- [58] Haryanto F., Fippel M., Laub W., Dohm O., Nüsslin F.: Investigation of photon beam output factors for conformal radiation therapy - Monte Carlo simulations and measurements. *Phys. Med. Biol.* 47:N133-N143, 2002
- [59] Hendry J.H., Thames H.D.: The tissue-rescuing unit. *Br. J. Radiol.* 59:628-630, 1986
- [60] Hilbig M., Hanne R., Kneschaurek P., Zimmermann F., Schweikard A.: Entwicklung eines inversen Bestrahlungsplanungssystems mit linearer Optimierung. *Z. Med. Physik* 12:89-96, 2002
- [61] Holland H.J.: *Adaption in Natural and Artificial Systems.* The University of Michigan Press, Ann Arbor, 1975
- [62] Holmes T., et al.: The CORVUS dose model revealed. *Med. Phys.* 20:859-73, 1991
- [63] Holmes T., Mackie T.R.: A filtered backprojection dose calculation method for inverse treatment planning. *Med. Phys.* 21:303-313, 1994
- [64] Holthusen H.: Erfahrungen über die Verträglichkeitsgrenze für Röntgenstrahlen und deren Nutzenanwendung zur Verhütung von Schäden. *Strahlentherapie.* 57:254-269, 1936
- [65] Hristov D.H., Fallone B.G.: An active set algorithm for treatment planning optimization. *Med. Phys.* 24:1455-1464, 1997
- [66] ICRU, Report 46 : Photon, Electron and Neutron Interaction Data for Body Tissues. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, USA, 1992
- [67] ICRU, Report 50: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, USA, 1993
- [68] ICRU, Supplement to ICRU Report 50. ICRU Report 62, International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, Maryland, USA, 1999

- [69] Jackson A., Kutcher G.J., Yorke E.D.: Probability of radiation-induced complications for normal tissue with parallel architecture subject to non-uniform radiation. *Med.Phys.* 20:613-625, 1993
- [70] Jackson A., Ten Haken R.K., Robertson J.M., et al.: Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 31:883-891, 1995
- [71] Jeraj R., Keall P.J.: Monte-Carlo-based inverse treatment planning (Abstract). *Med. Phys.* 8, 1998
- [72] Jeraj R., Keall P.J.: Errors in inverse treatment planning based on inaccurate dose calculation. In: Schlegel W., Bortfeld T. (Hrsg.): *Proc. XIIIth Int. Conference on Computers in Radiation Therapy*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. 2000, S. 548-550
- [73] Jeraj R., Keall P.J.: The effect of statistical uncertainty on the inverse treatment planning based on Monte Carlo dose calculation. *Phys. Med. Biol.* 45:3601-13, 2000
- [74] Jeraj R., Keall P.J., Siebers J.V.: The effect of dose calculation accuracy on inverse treatment planning. *Phys. Med. Biol.* 47:391-407, 2002
- [75] Jeraj, R., Wu C., Mackie T.: Optimizer convergence and local minima errors and their clinical importance. *Phys. Med. Biol.* 48:2809-2827, 2003
- [76] Johns H.E., Cunningham J.R.: *The physics of radiology*. 4.Edition. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, 1983
- [77] Källman P., Lind B.K., Brahme A.: An algorithm for maximizing the probability of complication-free tumor control in radiation therapy. *Phys. Med.* 37:871-890, 1992
- [78] Kawrakow I., Fippel M., Friedrich K.: 3D Electron Dose Calculation using a Voxel based Monte Carlo Algorithm (VMC). *Med. Phys.* 23:445-457, 1996
- [79] Kawrakow I., Fippel M.: Investigation of variance reduction techniques for Monte Carlo photon dose calculation using XVMC. *Phys. Med. Biol.* 45:2163-2183, 2000
- [80] Kirkpatrick S., Gelatt D.C., Vecchi M.P.: Optimization by Simulated Annealing. *Science*, 220: 671, 1983
- [81] Khan F.M., Moore V.C., Burns D.J.: The construction of compensators for cobalt teletherapy. *Radiology* 96:187-192, 1970
- [82] Klepper I.Y., Klimanov A.: Calculation of radiation complication probabilities in organs and tissues on the basis of a modified Weibull's function for usage in optimization algorithms. Manuscript 2000
- [83] Koch H., Motz J.: Bremsstrahlung cross section formulas and related data. *Rev. Mod. Phys.* 31:920, 1959

- [84] Kutcher G.J., Burman C.: Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16:1623-1630, 1989
- [85] Kutcher G.J., Burman C., Brewster M.S., Goitein M., Mohan R.: Histogram reduction method for calculating complication probabilities for three-dimension treatment planning evaluations. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21:137-147, 1991
- [86] Kwa S. L., Theuws J.C.M., Waenaar A.: Evaluation of two dose-volume histogram reduction models for prediction of radiation pneumonitis. *Radiother. Oncol.* 48:61-9, 1998
- [87] Langer M., Leong J.: Optimization of beam weights under dose-volume restrictions. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 13:1255-1260, 1989
- [88] Langer M., Brown R., Morrill S., Lane R., Lee O.: A genetic algorithm for generating beam weights. *Med. Phys.* 23:965-971, 1996
- [89] Laub W., Alber M., Birkner M., Nüsslin F.: Monte Carlo dose computation for IMRT optimization. *Phys. Med. Biol.* 45:1741-1754, 2000
- [90] Lawrence C.T., Tits A.L.: A computationally efficient feasible sequential quadratic programming algorithm. *SIAM. J. OPTIM.* 11(4):1092-1118, 2001
- [91] Legras J., Lambert J.P., Aletti P.: The use of a microcomputer for non-linear optimisation of doses in external radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 31:1353-1359, 1986
- [92] Lebesque J.V., Seppenwoolde Y.: Partial irradiation of the lung. *Seminars in Radiation Oncology* 11(3):247-258, 2001
- [93] Ling C.C., et al.: Conformal radiation treatment of prostate cancer using inversely-planned intensity-modulated photon beams produced with dynamic multileaf collimation. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 35:721-730, 1996
- [94] Ling C.C., Humm J., Larson S., Amols H., Fuks Z., Leibel S., Koutcher J.A.: Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 47(3):551-560, 2000
- [95] Liu S., Lind B.K., Brahme A.: Two accurate algorithms for calculating the energy fluence profile in inverse treatment planning. *Med. Phys.* 38:1809-1824, 1993
- [96] Liu H.H., Cullough E.C., Mackie T.R.: Calculation output factors for photon beam radiotherapy using a convolution/superposition method based on a dual source photon beam model. *Med. Phys.* 24:1975-85, 1997
- [97] Liu H.H., Cullough E.C., Mackie T.R.: Calculation dose distributions and wedge factors for photon treatment fields with dynamic wedges based on a convolution/superposition method. *Med. Phys.* 25:56-63, 1998

-
- [98] Llacer J.: Inverse radiation treatment planning using the dynamically penalized likelihood method. *Med. Phys.* 24:1751-1764, 1997
 - [99] Llacer J., Deasy J.O., Bortfeld T., Solberg T., Promberger C.: Absence of multiple local minima effects in intensity modulated optimization with dose-volume constraints. *Phys. Med. Biol.* 48:183-210, 2003
 - [100] Llacer J., Agazaryan N., Solberg T., Promberger C.: Degeneracy, frequency response and filtering in IMRT optimization. *Phys. Med. Biol.* 49:2853-2880, 2004
 - [101] Lovelock D.M.J., Chui C.S., Mohan R.: A Monte Carlo model of photon beams used in radiation therapy. *Med. Phys.* 22:1387-1394, 1995
 - [102] Low D.A., Chao K.S.C., Mutic S., Gerber R.L., Perez C.A., Purdy J.A.: Quality assurance of serial tomotherapy for head and neck patient treatments. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 42:681-692, 1998
 - [103] Lyman J.T.: Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat. Res. Suppl.* 8:13-19, 1985
 - [104] Lyman J.T., Wolbarst A.B.: Optimization of radiation therapy, III: A method of assessing complication probabilities from dose-volume histograms. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 13:103-109, 1987
 - [105] Lyman J.T., Wolbarst A.B.: Optimization of radiation therapy, IV: A dose-volume histogram reduction algorithm. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 17:433-436, 1989
 - [106] Mackie T.R., Scrimger J.W., Battista J.J.: A convolution method of calculating dose for 15 MV x-rays. *Med. Phys.* 12:592-7, 1985
 - [107] Mackie T.R., Bielajew A.F., Rogers D.W.O., Battista J.J.: Generation of photon energy deposition kernels using the EGS4 Monte Carlo code. *Phys. Med. Bio.* 33:331-20, 1988
 - [108] Mackie T.R., Weinhaus M., Harnisch G.: Intensity-modulation radiotherapy: rethinking basic treatment planning paradigms. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 48:317-318, 2000
 - [109] Mageras A.S., Mohan R., Burman C., Barest G.D., Kutcher G.J.: Compensators for three-dimensional treatment planning. *Med. Phys.* 18(2):721-30, 1991
 - [110] McDonald S., Rubin P.: Optimization of external beam radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 2:307-317, 1977
 - [111] Meedt G., Alber M., Nüsslin F.: Non-coplanar beam direction optimization for intensity modulated radiotherapy. *Phys. Med. Biol.* 48:2999-3019, 2003
 - [112] Metropolis N., Rosenbluth A.W., Rosenbluth M.N., Teller A.H., Teller E.: Equation of state calculation by fast computing machines. *J. Chem. Phys.* 21:1087, 1953

-
- [113] Mezard M., Parisi G.: Spin Glass Theory and beyond. World Scientific, Singapore, 1987
 - [114] Mitra D., Romeo F., Sangiovanni-Vincentelli A.: Convergence and Finit-time Behaviour of Simulated Annealing. Proc. 24th Conf. on Decision and Control, 761, 1985
 - [115] Mohan R., Chui C., Lidofsky L.: Differential pencil beam dose computation model for photons. Med. Phys. 13:64-73, 1986
 - [116] Mohan R., Mageras G.S., Baldwin B., Brewster L.J., Kutcher G.J.: Clinically relevant optimization of 3-D conformal treatment. Med. Phys. 19:933-944, 1992
 - [117] Mohan R., Wang X., Jackson A., Bortfeld T. et al.: The potential and limitations of the inverse radiotherapy technique. Radiother. Oncol. 32:232-248, 1994
 - [118] Mohan R.: Why Monte Carlo? In: XII International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy (ICCR), PP 16-18, Salt Lake City, 1997
 - [119] Moiseenko V., Battista J., van Dyk J.: Normal tissue complication probabilities: dependence on choice of biological model and dose-volume histogram reduction scheme. Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys. 46:983-93, 2000
 - [120] Møller C.: Passage of Hard Beta through Matter. Ann. Physik 14. 531, 1932
 - [121] Morgenstern I.: Simulationsmethoden in der Physik I und II, Vorlesungsskripten vom WS 1992/93 und SS 1993.
 - [122] Morrill S.M., Lane R.G., Wong J.A., Rosen I.I.: Dose-volume considerations with linear programming optimization. Med. Phys. 18:1201-1210, 1991
 - [123] Morrill S.M., Lane R.G., Jacobson G., Rosen I.I.: Treatment planning optimization using constrained simulated annealing. Phys. Med. Biol. 36:1341-1361, 1991
 - [124] Nelson W.R., Hirayama H., Rogers D.W.O.: The EGS4 Code System. SLAC Report No. SLAC-265, 1985
 - [125] Niemierko A., Goitein M.: Calculation of normal tissue complication probability and dose-volume histogram reduction schemes for tissue with critical element architecture. Radiother. Oncol. 20:166-176, 1991
 - [126] Niemierko A., Goitein M.: Modelling of normal tissue response to radiation: the critical volume model. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 25:135-145. 1992
 - [127] Niemierko A.: Random search algorithm (ronsc) for the optimization of radiation therapy with both physical and biological endpoints and constraints. Int. J. Oncol. Bio. Phys. 23:89-98, 1992

- [128] Niemierko A., Urie M., Goitein M.: Optimization of 3D radiation therapy with both physical and biological endpoints and constraints. *Int. J. Oncol. Bio. Phys.* 23:99-108, 1992
- [129] Niemierko A.: Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose. *Med.Phys.* 23:141-152, 1997
- [130] Niemierko A.: A generalized concept of equivalent uniform dose (EUD). (Abstract) *Med Phys.* 26:1100, 1999
- [131] Ölfke U., Siemer N., Nill S.: Inverse Treatment Planning Based on EUD: Analyzing First Order Biological Effects. *Med. Phys.* 29:1284, 2002
- [132] Panier E.R., Tits A.L.: On Combining Feasibility, Descent and Superlinear Convergence in Inequality Constrained Optimization. *Math. Programming* 59:261-278, 1993
- [133] Preiser K., Bortfeld T., Hartwig K.: A new program for inverse radiotherapy planning. In: Leavitt D.D., Starkschall G. (Hrsg.): *Proc. XIIth Int. Conference on Computers in Radiation Therapy*. Medical Physics Publishing, Madison Wi. pp 425-428, 1997
- [134] Press W.H., Teukolsky S.A., Vetterling W.T., Flannery B.P.: *Numerical Recipes in C*. Cambridge University Press, Cambridge, 1992
- [135] Purdy J.A., Prasad S.C.: Current methods and algorithms in radiation absorbed dose calculation and the role of computer tomography. In: Ling C.C., Roger C.C., Morton R.J. (ed.): *A review Computer Tomography in Radiation Therapy*. New York: Raven Press, pp187-97, 1983
- [136] Powell M.J.D.: A Fast Algorithm for Nonlinearly Constrained Optimization Calculations, in *Numerical Analysis*, Dundee, 1977, *Lecture Notes in Mathematics* 630, G:A: Watson, ed., Springer-Verlag, 1978, 144-157
- [137] RTOG-Protokoll H-0022: <http://www.rtog.org>.
- [138] Redpath A.T., Vickery B., Wright D.H.: A new technique for radiation therapy planning using quadratic programming. *Phys. Med. Biol.* 21:781-791, 1976
- [139] Roger D.W.O., Faddegon B.A., Ding G.X., Ma C.M., Wei J., Mackie T.R.: BEAM: A Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units. *Med.Phys.* 22:503-524, 1995
- [140] Rosen I.I., Lane R.G., Morrill S.M. et al.: Treatment plan optimization using linear programming. *Med. Phys.* 18:141-152, 1991
- [141] Rosen I.I., Lam K.S., Lane R.G. et al.: Comparison of simulated annealing algorithms for conformal therapy treatment planning. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33:1091-1099, 1995

- [142] Rowbottom C.G., Webb S., Oldham M.: Determination of the Optimum Beam Configurations in Radiotherapy Treatment Planning. In: Leavitt D.D., Starkschall G. (Hrsg.): Proceedings of the 12th International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy. Medical Physics Publishing, Madison, WI, 306-309, 1997
- [143] Rowbottom C.G., Webb S.: Configuration space analysis of common cost functions in radiotherapy beamweight optimization algorithms. *Phys. Med. Biol.* 47:65-77, 2002
- [144] Sanchez-Doblado F., Leal A., Arrans R., Rosello J., Pavon E.C., Lagares J.I.: Routine IMRT verification by means of an automated Monte Carlo simulation system. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 56(1):58-68, 2003
- [145] Salz H., Wiezorek T., Scheithauer M., Kleen W., Schwedas M., Wendt T. G.: Intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) mit Kompensatoren. *Z. Med. Physik* 12:115-121, 2002
- [146] Saxner M., Ahnesjö A.: Implementation of the collapsed cone method for clinical beams. *Med. Phys.* 25:A185, 1998
- [147] Sandham W.A., Yuan Y., Durrani T.S.: Conformal therapy using maximum entropy optimization. *Int. J. Imag. syst. Techn.* 6:81-90, 1995
- [148] Sauer O.A.: Vergleich verschiedener Optimisierungskonzepte in der IMRT. *Z. Med. Phys.* 11:261-267, 1999
- [149] Scherer E., Sack H.: Strahlentherapie. 4. Auflage, Springer, Berlin, 1996
- [150] Scherer J., Bogner L., Herbst M., Paretzke H. G., Petoussi-Henß N., Zankl M.: Monte-Carlo-Methoden zur Berechnung von 3D-Dosisverteilungen bei Photonenfeldern in der Strahlentherapie. *Z. Med. Phys.* 8:87-95, 1998
- [151] Schultheiss T.E., Oortton C.G., Peck R.A.: Models in radiotherapy: volume effects. *Med. Phys.* 10:410-415, 1983
- [152] Schulze C., Bortfeld T., Rhein B., Höss A., Schlegel W.: Consideration of inhomogeneities in photon beam dose calculation by the scaled kernel superposition method and its importance for the clinical practice. In: Hounsell A.R., Wilkinson J.M., Williams P.C. (Hrsg.): Proceedings of the XIth International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy. Manchester, UK, 20-24 March 1994, pp. 276-277.
- [153] Schweikard A.: Resolution-Complete Inverse Treatment Planning in Radiosurgery. In: Lemke H.U., Vannier M.W., Inamura K. (Hrsg.): Computer Assisted Radiology and Surgery: Proceedings of the 11th International Symposium and Exhibition. Elsevier Science B. V., 1997, pp. 361-368.
- [154] Siochi R.A.C.: Minimizing static intensity modulation delivery time using an intensity solid paradigm. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 43:671-680, 1999.

- [155] Skalsky C., Bogner L., Herbst M.: Optimierung von Photonendosisverteilungen mit Kompensatoren. *Strahlenther. Onkol.* 174:269-274, 1998
- [156] Söderström S., Brahme A.: Which is the most suitable number of photon beam portals in coplanar radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 33:151-159, 1995
- [157] Spirou S.V., Chui C.S.: A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints. *Med. Phys.* 25:321-333, 1998
- [158] Stein J., Mohan R., Wang X.H. et al.: Number and orientation of beams in intensity-modulated radiation treatments. *Med. Phys.* 24:149-160, 1997
- [159] Steel G.G., Adams G.E., Horwich A.: *The biological basis of radiotherapy.* Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1989
- [160] Tailor R.C., Tello V.M., Schroy C.B., Vossler M., Hanson W.F.: A generic off-axis energy correction for linac photon beam dosimetry. *Med. Phys.* 25:662-997, 1998
- [161] Thames H.D., Schultheiss T.E., Hendry J.H. et al.: Can modest escalation of dose be detected as increased tumor control? *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 22:241-6, 1992
- [162] Vance R., Sandham W. A., Durrani T. S.: Optimisation of beam profiles in conformal therapy using genetic algorithms. In: Rodriguez L.N., Nadal J.(eds.): *Proceedings, World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering.* Bristol, UK, Institute of Physics Publishing, 1994
- [163] Wang X.H., Mohan R., Jackson A., Leibel A., Fuks Z., Ling C.C.: Optimization of intensity modulated 3D conformal treatment plans based on biological indices. *Radiother. Oncol.* 37:140-152, 1995
- [164] Webb S.: Optimisation of conformal therapy dose distributions by simulated annealing. *Phys. Med. Biol.* 34:1349-70, 1989
- [165] Webb S.: *Intensity-Modulated Radiation Therapy.* Medical Science Series. IOP Publishing, Bristol, 2000
- [166] Webb S.: Optimization by simulated annealing of threedimensional conformal treatment planning for radiation fields defined by a multileaf collimator. *Phys. Med. Biol.* 36:1201-1226, 1991
- [167] Webb S.: Optimization by simulated annealing of threedimensional conformal treatment planning for radiation fields defined by a multileaf collimator: II. Inclusion of the two-dimensional modulation of the x-ray intensity. *Phys. Med. Biol.* 37:1689-1704, 1992
- [168] Webb S.: Optimization radiation therapy inverse planning using simulated annealing technique. *Int. J. Imag. Syst. Technol.* 6:71-109, 1995

- [169] Werner B.L., Das I.J., Salk W.N.: Dose perturbations at interfaces in photon beams: Secondary electron transport. *Med. Phys.* 17:212-226, 1990
- [170] Withers H.R., Taylor J.M., Maciejewski B.: Treatment volume and tissue tolerance. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 14:751-759, 1988
- [171] Woo M. K., Cunningham J.R.: The validity of the density scaling method in primary electron transport for photon beams. *Med. Phys.* 17:187-194, 1990
- [172] Wu C., Jeraj R., Mackie T.R.: The methode of intercepts in parameter space for the analysis of local minima caused by dose-volume constraints. *Phys. Med. Biol.* 48:N149-157, 2003
- [173] Wu Q., Mohan R., Niemierko A.: IMRT optimization based on the generalized Equivalent Uniform Dose (EUD), in: Schlegel, W., Bortfeld, T. (Hrsg.): *Proc. XIIIth Int. Conference on Computers in Radiation Therapy*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. S.17-19, 2000
- [174] Wu Q., Mohan R., Niemierko A.: Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 52:224-235, 2002
- [175] Xing L., Curran B., Hill R., Holmes T., Ma L., Forster K.M., Boyer A.: Dosimetric verification of a commercial inverse treatment planning system. *Phys. Med. Biol.* 44:463-478, 1999
- [176] Yu C.X.: Multiobjective decision theory for computational optimization in radiation therapy. *Med. Phys.* 24:1445-1454, 1997
- [177] Yu C.X.: Design considerations for the sides of multileaf collimators. *Phys. Med. Biol.* 43:1335-1342, 1998
- [178] Zhu C, Byrd R.H., Lu P., Nocedal J.: L-BFGS-B: Fortran subroutines for large-scale bound constrained optimization. Report NAM-11, EECS Department, Northwestern University, 1994

Danksagung

Abschließend möchte ich hier die Gelegenheit nutzen, mich bei allen Freunden und (ehemaligen) Mitarbeitern der Klinik für Strahlentherapie der Universität Regensburg für ihre Unterstützung und freundliche Arbeitsatmosphäre zu bedanken.

Besonderer Dank gilt meinem Betreuer PD. Dr. Ludwig Bogner, Ltd. Physiker in der Klinik für Strahlentherapie der Universität Regensburg für die interessante Themenstellung, die anregenden Diskussionen und sein stetiges Interesse an dieser Arbeit. Der Austausch mit ihm auch über das Fachliche hinaus war für mich persönlich sehr bereichernd und hat mich immer wieder in meiner Arbeit ermutigt.

Bedanken möchte ich mich herzlich bei Prof. Dr. Manfred Herbst, Leiter der Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie und Radioonkologie der Universität Regensburg für sein Interesse und seine Unterstützung dieser wissenschaftlichen Arbeit.

Des Weiteren danke ich Prof. Dr. Günther Bayreuther, Institut für Experimentelle und Angewandte Physik der Universität Regensburg, für die Bereitschaft meine Dissertation zu übernehmen und das Zweitgutachten zu erstellen.

Dr. Josef Scherer danke ich sehr für die Hilfestellungen bei der Einführung in das von ihm entwickelte Programm IMCO. Er hatte immer ein offenes Ohr für meine Fragen und stand mir ratgebend zur Seite.

PD. Dr. Matthias Fippel von der Abteilung für Medizinische Physik, Universitätsklinikum Tübingen, danke ich sehr für die Bereitstellung von XVMC und VEFM und seine Unterstützung bei der Implementierung von XVMC in IKO.

Meinen ehemaligen KollegInnen Dipl. Phys. Petra Härtl und Dipl. Phys. Marius Treutwein sowie den Diplomanden Stefan Scherer und Eberhard Bauer danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Für die orthographische Durchsicht meiner Arbeit möchte ich mich ganz herzlich bei meinem langjährigen Freund Michael Hook und meinem Bruder Thomas bedanken.

Meinen Eltern bin ich sehr dankbar dafür, dass sie mir das Studium ermöglicht haben und mir jederzeit ratgebend und unterstützend zur Seite standen.

Mein größter Dank gilt meiner Frau Birgit, die sehr viel Verständnis für meine Arbeit und

die für sie sehr anstrengende Zeit zeigte. Sie ermutigte mich immer wieder beim Erstellen dieser Arbeit und schaffte mit einer liebevollen und fröhlichen Atmosphäre zu Hause das dafür nötige Umfeld. Meine Kinder Nicolas und Hannah Lucia mussten mich eine lange Zeit entbehren. Ich freue mich schon darauf, wieder mehr Zeit mit ihnen verbringen zu dürfen.